

Untersuchungen zu den Auswirkungen der ausgleichskörperfreien
Bestrahlungsmodalität in der Strahlentherapie anhand des lokalisierten
Prostatakarzinoms und des Hypophysenadenoms



Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Humanwissenschaften
(Dr. sc. hum.)

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Marius Treutwein

aus
Schweinfurt

im Jahr

2019

Untersuchungen zu den Auswirkungen der ausgleichskörperfreien
Bestrahlungsmodalität in der Strahlentherapie anhand des lokalisierten
Prostatakarzinoms und des Hypophysenadenoms



Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Humanwissenschaften

(Dr. sc. hum.)

der

Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

vorgelegt von

Marius Treutwein

aus

Schweinfurt

im Jahr

2019

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

Betreuer: Prof. Dr. Barbara Dobler

Tag der mündlichen Prüfung: 18.06.2020

Meiner Frau Angelika

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung.....	5
1.1. Allgemeine Informationen.....	5
1.2. Zielsetzung	8
2. Grundlagen zur Strahlentherapie	13
2.1. Strahlerzeugung und Linearbeschleuniger	13
2.2. Dosis und Dosimetrie	17
2.3. Volumenbezeichnungen	20
2.4. Strahlenwirkung und Strahlenbiologie	21
2.5. Bestrahlungsplanungssysteme und Bestrahlungsplanung	22
2.6. Dosisberechnungsalgorithmen	23
2.6.1. Pencil-Beam-Algorithmus	23
2.6.2. Collapsed-Cone-Algorithmus	23
2.6.3. Monte-Carlo-Algorithmus	24
3. Material und Methoden	26
3.1. Der Linearbeschleuniger	26
3.2. Die Bestrahlungsplanungssysteme	26
3.3. Patienten und Vorbereitung der Bestrahlungsplanung	28
3.3.1. Prostatakarzinom	30
3.3.2. Hypophysenadenom	32
3.3.3. Planqualität	33
3.4. Messungen, Dosimetrie.....	35
3.5. Sekundärmalignomrisiko	42
3.6. Statistik.....	49
4. Ergebnisse	52
4.1. Planqualität und Effizienz	52

4.1.1. Prostatakarzinom	52
4.1.2. Hypophysenadenom	58
4.2. Sekundärmalignomrisiko	62
4.2.1. Prostatakarzinom	62
4.2.2. Hypophysenadenom	65
4.3. Planverifikation	69
5. Diskussion.....	72
5.1. Planqualität.....	72
5.1.1. Planqualität beim Prostatakarzinom.....	73
5.1.2. Planqualität beim Hypophysenadenom.....	75
5.2. Planverifikation	76
5.3. Sekundärmalignomrisiko	77
5.3.1. Sekundärmalignomrisiko im bestrahlten Volumen	79
5.3.2. Sekundärmalignomrisiko in der Peripherie	81
6. Zusammenfassung.....	84
7. Anmerkung.....	87
8. Verwendete Abkürzungen.....	88
9. Anlagen.....	90
Anlage 1 - Selbständigkeitserklärung	90
Anlage 2 – Dateibeispiel mit Dosis-Volumen-Informationen.....	91
Anlage 3 – Messwerte und Dosiswerte in peripheren Punkten	92
Anlage 4 - Sekundärmalignomrisiken in erweiterter Darstellung für mehrere Modelle bzw. Repopulierungs- und Reparaturreffekte	94
Anlage 5 - Tabellen zur Bonferroni-Holm - Korrektur	99
Literaturverzeichnis	100
Abbildungsverzeichnis	115

1. Einführung

1.1. Allgemeine Informationen

Medizinische Linearbeschleuniger sind die am weitesten verbreiteten Geräte für die Strahlentherapie. In diesen Geräten werden Elektronen, die aus einer Elektronenkanone emittiert werden, mit einem Hochfrequenzfeld von etwa 3 GHz im Beschleunigungsrohr auf Energien von 4 MeV bis 35 MeV gebracht (1). Die räumliche Verteilung der hochenergetischen Röntgenbremsstrahlung, die damit erzeugt wird, zeigt in Vorwärtsrichtung die höchste Intensität, genauer: Teilchenfluenz. In der konventionellen Anwendung sorgt ein im Wesentlichen konisch geformter Ausgleichskörper (englisch: Flattening filter) dafür, dass die Intensität im offenen Strahlenkegel gleichmäßig verteilt ist (Abbildung 1).

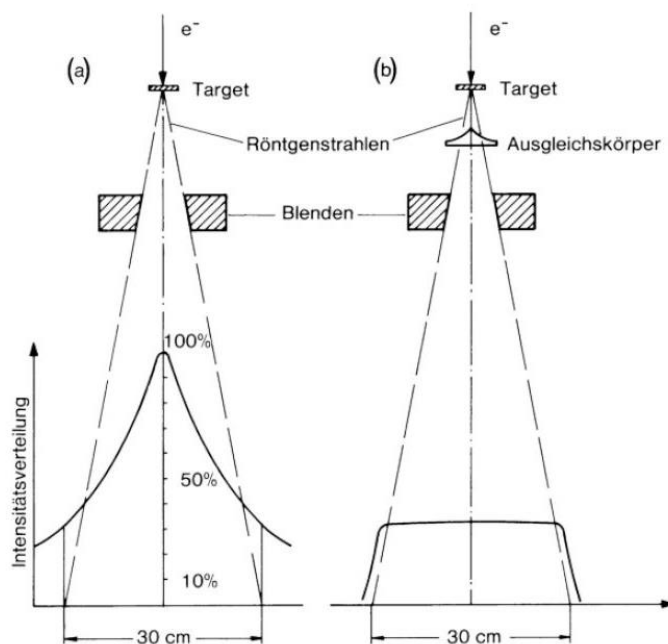


Abbildung 1. Intensitätsverteilung der Röntgenbremsstrahlung beim Medizinischen Linearbeschleuniger ohne (a) und mit Ausgleichskörper (b). Abbildung entnommen aus (2).

1991 schlugen O'Brien et al. (3) vor, diesen Ausgleichskörper bei stereotaktischen Bestrahlungen wegzulassen; einerseits ist er bei den hier üblichen kleinen Feldgrößen nicht erforderlich, da das Feld bei sehr kleinen Feldgrößen immer noch als

ausgeglichen betrachtet werden kann, andererseits verkürzen sich die Bestrahlungszeiten durch die daraus resultierende höhere Dosisleistung beträchtlich (4). In den 90er Jahren gab es vereinzelt Arbeiten zu den physikalischen Eigenschaften der ausgleichskörperfreien Betriebsart, die sich vor allem auf Spezialgeräte wie Microtron, Cyberknife® oder Tomotherapie bezogen z.B. (5–7), Untersuchungen an Standard-Linearbeschleunigern für die Strahlentherapie setzten jedoch erst ab 2008 ein (8,9). Erste Geräte sind kommerziell seit 2010 auf dem Markt. Noch 2012 wurde darauf hingewiesen, dass außerhalb der stereotaktischen Anwendung noch viele Fragen offen sind (10).

Seit der Ideenfindung zur ausgleichskörperfreien Strahlentherapie hat sich auch die Bestrahlungsplanung stetig weiterentwickelt. Die rechnergestützte 3D-konformale Bestrahlungsplanung benutzt komplette CT-Bilddatensätze und löste ab Anfang der 1990er Jahre zunehmend die Tabellenplanung und die rechnergestützte 2D-Planung ab. Bei der 2D-Planung wurde die Dosisberechnung noch entweder nur im Zentralstrahl durchgeführt oder in der Zentralstrahlebene (11). Röntgenaufnahmen mit Hilfe eines sogenannten Simulators – ein Röntgengerät, das ähnliche geometrische Einstellmöglichkeiten wie ein Linearbeschleuniger bietet – dienten der Lagekontrolle. Die 3D-konformale Bestrahlungsplanung brachte volumenbezogene Auswertungen von Dosisverteilungen in Risikoorganen und eine Anpassung der Dosisverteilung an das Zielvolumen mit sich. Bei Risikoorganen handelt es sich um gesunde Organe oder Gewebe im bestrahlten Volumen, bei denen die Funktion durch die Strahlentherapie möglicherweise eingeschränkt werden kann.

Bei den heute üblichen fluenzmodulierenden Techniken *intensitätsmodulierte Strahlentherapie* IMRT (intensity modulated radiation therapy) und *volumenmodulierte Rotationsbestrahlung* VMAT (volumetric modulated arc therapy) ist eine ausgeglichene Verteilung auch für größere Zielvolumina prinzipiell nicht mehr erforderlich (4,5,8). Deshalb ist bei aktuellen Linearbeschleunigern auch eine ausgleichskörperfreie Betriebsart (FFF: flattening filter free) optional erhältlich. Die IMRT wurde in den 1990er Jahren eingeführt und erlaubte gegenüber der bis dahin gebräuchlichen 3D-konformalen Bestrahlungsplanung und – technik die generelle Erzeugung konkaver Dosisverteilungen, mit denen Einbuchtungen des Zielvolumens nachgebildet werden konnten (12,13).

Bei der IMRT werden aus vorgewählten Richtungen jeweils mehrere unterschiedlich geformte Feldsegmente nacheinander abgestrahlt und so gezielt ungleichförmige Intensitätsverteilungen erzeugt, um bestimmte Dosisvorgaben für Zielvolumen und Risikoorgane zu erfüllen. Die VMAT versucht dies ähnlich mit kontinuierlich variierender Feldform, Dosisleistung und Rotationsgeschwindigkeit, während das Bestrahlungsgerät um den Patienten herum rotiert. Sie wurde erstmals von Otto im Jahre 2008 vorgestellt (14). Beide Techniken setzen einen Lamellenkollimator MLC (multi leaf collimator) voraus, mit dem unterschiedliche Feldformen motorgesteuert erzeugt werden können (12). Am Universitätsklinikum Regensburg UKR wurde die Installation zweier baugleicher medizinischer Linearbeschleuniger, die diese Betriebsarten und Techniken erlauben, im Juni 2014 abgeschlossen.

Kürzere Bestrahlungszeiten haben neben rein wirtschaftlichen Betrachtungen auch direkte Vorteile für die Patienten: Die Liegezeit auf dem Bestrahlungstisch, die gelegentlich als unbequem empfunden wird, wird verkürzt. Beklemmungen und Ängste (Klaustrophobie), die Patienten verspüren können, die im Kopfbereich in der Regel mit einer Fixierungsmaske bestrahlt werden (15–17), können reduziert werden. Während im Kopfbereich durch die starre Fixierung Bewegungsfehler während einer Bestrahlung (Fraktion) nur einen kleinen Einfluss haben, können solche intrafraktionellen Bewegungen im Körperstammbereich deutlicher ausgeprägt sein. Dabei beeinflussen auch innere Prozesse wie Schlucken, Atmung und Verdauung die Positionen von Zielvolumen und Risikoorganen, wie dies z.B. vielfach bei der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms untersucht wurde (18–29). Diese durch Bewegung verursachten Fehler werden bei kürzerer Behandlungszeit verringert.

Neben der ursprünglich beabsichtigten Verkürzung der Bestrahlungszeit wurde später ein weiterer Effekt der Betriebsart FFF diskutiert: Der Ausgleichskörper absorbiert nicht nur Strahlung, sondern streut diese auch auf. Im umliegenden und entfernteren gesunden Gewebe außerhalb des bestrahlten Volumens sollte daher bei FFF weniger Dosis aus Streustrahlung erwartet werden (30,31). Messungen im peripheren Gewebe wurden noch während der Durchführung der vorliegenden Arbeit explizit empfohlen, um das daraus resultierende Sekundärkarzinomrisiko besser beurteilen zu können (32).

1.2. Zielsetzung

Im vorliegenden Projekt werden die Auswirkungen der Betriebsart FFF im Vergleich zur bisher üblichen Betriebsart mit ausgeglichener Intensitätsverteilung (FB: Flattened Beam) für beide intensitätsmodulierenden Techniken IMRT und VMAT untersucht. Dabei geht es zum einen um die Planqualität: Wie gut werden Dosisvorgaben eingehalten? Wie lange dauert die Bestrahlung? Zum anderen soll das Risiko für Sekundärmalignome ermittelt werden, die durch die Strahlentherapie induziert werden können. Dabei spielt insbesondere die durch den Wegfall des Ausgleichskörpers reduzierte Streustrahlendosis eine Rolle. Da bis zum Auftreten von Sekundärmalignomen Jahrzehnte vergehen können und die neue Betriebsart noch sehr jung ist, und auch die intensitätsmodulierenden Techniken mit Ausgleichskörper erst seit Mitte der 1990er Jahre im klinischen Einsatz sind, kann das geänderte Sekundärmalignomrisiko kaum schon direkt beobachtet werden (33). Einen ersten kritischen Schritt müssen deshalb Modellberechnungen bzw. theoretische Vorhersagen bilden (34–36).

Differenzierte Modelle für derartige Berechnungen wurden von Schneider sowohl alleine als auch in Zusammenarbeit mit anderen entwickelt (37–43). Ihre breite Anwendbarkeit zeigten diese Modelle nicht nur bei der Teletherapie mit hochenergetischer Röntgenstrahlung z.B. (44–47) und Protonen (48,49), sondern auch in der Brachytherapie (50). Neben Modellen zur Berechnung des Sekundärkarzinomrisikos stellte Schneider auch eines zur Berechnung des Sekundärsarkomrisikos vor (41).

Dass Strahlung auch die Entwicklung von Sarkomen auslösen kann, wurde von Preston et al. am Kollektiv der Atombombenüberlebenden von Hiroshima und Nagasaki belegt (51). Knochensarkome im Verlauf von 6 bis 22 Jahren nach Strahlentherapie mit Röntgen- und Gammastrahlung wurden in Fallstudien von Cahan et al. bereits 1948 demonstriert (52). Insgesamt wurden nur wenige weitere Arbeiten gefunden, die das Auftreten speziell von Sarkomen nach Strahlentherapie epidemiologisch untersuchten, z.B. (53–56). Alle fanden durch Strahlentherapie erhöhte Raten.

Das Sekundärmalignomrisiko für die Patienten ist von zahlreichen Faktoren abhängig. Eine wichtige Rolle spielt das Alter, in dem der Patient bestrahlt wird; je jünger er bei

Beginn der Behandlung ist, desto höher ist bei Erfolg der Therapie die verbleibende Lebenserwartung. Damit steigt auch die Wahrscheinlichkeit für das Erleben von Folgeschäden. Die Strahlendosis, die bei der Behandlung angewendet wird, hat einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit sekundärer Malignome oder die Schwere von unerwünschten Wirkungen wie Organschäden. Ähnliches gilt auch für das behandelte Volumen: je größer, desto höher das Risiko. Damit spielt auch die Bestrahlungstechnik eine Rolle, denn die Dosisverteilungen hängen von den geometrischen Parametern der eingesetzten Techniken ab. Einige Risikofaktoren sind geschlechtsabhängig. Und schließlich ist die behandelte Region von Bedeutung, da alle Organe und Gewebearten unterschiedlich empfindlich für Strahlenschäden sind.

Zwei Patientengruppen wurden exemplarisch für diese Arbeit ausgewählt. Die erste besteht aus Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom. Nach dem Bericht des Robert-Koch-Instituts über Krebs in Deutschland von 2015 über den Erfassungszeitraum 2011 bis 2012 (57) gilt: Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung von Männern in Deutschland und die dritthäufigste Krebs-Todesursache. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 71 Jahren, die relative 10-Jahres-Überlebensrate bei über 90%.

Bei diesen guten Prognosen besteht trotz des in der Regel fortgeschrittenen Alters bei Erkrankung demnach für die Patienten die Möglichkeit, ein durch die Strahlentherapie induziertes Sekundärmalignom zu erleben. Es wird vermutet, dass der Trend zu einer Diagnose des Prostatakarzinoms in früherem Lebensalter und Verbesserungen der Strahlentherapietechniken die Überlebenszeiten nach Strahlentherapie bei Prostatakarzinom erhöhen werden (58). Eine aktuelle Studie bescheinigt ein Absinken der Sterblichkeitsrate unter anderem beim Prostatakarzinom in den Vereinigten Staaten von Amerika alleine für den Zeitraum von 2010 – 2014, was unter anderem auf Änderungen der Behandlung zurückgeführt wird (59).

Sekundäre Langzeiteffekte sind also durchaus von Interesse (32). Dabei kann das Risiko für ein Sekundärmalignom in den 5 Jahren nach Strahlentherapie wegen der Latenzzeit von Tumoren vernachlässigt werden (60). Anders ausgedrückt: Tumoren, die innerhalb von 5 Jahren nach Strahlentherapie auftreten, werden häufig nicht als strahlentherapieinduziertes Sekundärmalignom betrachtet (44). Die Literaturangaben zu einem erhöhten Risiko sind widersprüchlich. Teils wurde ein höheres Risiko für

sekundäres Rektumkarzinom oder andere solide Tumore nach Strahlentherapie beobachtet (58,61–63), teils nur für einen Teil der Organe (64), zum Teil sogar ein geringeres (63) oder die Ergebnisse sind nicht eindeutig und werden als nicht erhöhtes Risiko interpretiert (65). Murray et al. kommen in einer Übersichtsarbeit zu dem Schluss, dass wohl in einer Mehrzahl von Studien ein höheres Risiko nach Strahlentherapie gesehen wurde und dieses Risiko im Laufe der Zeit ansteigt (44). Der Einfluss der IMRT und anderer moderner Techniken sei noch nicht abzuschätzen. Andere Gründe, die ein höheres Risiko bei Patienten bedeuten können, die eine Strahlentherapie erhalten, wurden auch aufgeführt (66): Genetische Veranlagung oder Verhaltensweisen wie Alkohol- oder Tabakverbrauch.

Es gibt schon eine Reihe von Publikationen, in denen beim Prostatakarzinom intensitäts-modulierende Techniken präsentiert wurden, z.B. (60,67–80), unter anderem in eigenen Arbeiten (81,82). Diese müssen inzwischen als Standard betrachtet werden (70,76). Einige haben sich mit FFF-Techniken für die Behandlung des Prostatakarzinoms befasst. Dabei wurden jedoch entweder nur Einzelfälle betrachtet (67), oder sie beziehen sich auf andere Rotationstechniken, Hersteller und Therapie-Planungssysteme (67,72,83–85) und sind nur bedingt übertragbar. Denn das Design des Strahlerkopfs beeinflusst die periphere Dosis (86) und den Halbschatten des Bestrahlungsfeldes. Die Steuerungssoftware und die Hardware des Beschleunigers, sowie das Therapie-Planungssystem beeinflussen die Bestrahlungszeit. Kry et al. (87) zeigten, dass die periphere Dosis von der Feldgröße und der Modulation der Felder abhängt; deshalb können Untersuchungen mit derselben oder ähnlicher Ausrüstung, die während dieser Arbeit über andere Entitäten erschienen sind (45,46,88), nicht einfach übertragen werden.

In der wohl ersten Arbeit überhaupt, die Auswirkungen der VMAT beim Prostatakarzinom untersuchte (79), wurde diese mit IMRT und 3D-konformaler Technik verglichen. Palma et al. konnten darin zeigen, dass die intensitätsmodulierenden Techniken der 3D-konformalen Technik klar überlegen sind in der Schonung von Risikoorganen und der Konformität.

Die zweite Gruppe sind Patienten mit Hypophysenadenom. Beim Hypophysenadenom handelt es sich um einen gutartigen Tumor, der sich aus der Hypophyse entwickelt. Die Strahlentherapie wird hier in der Regel als postoperative Therapie angewendet, wenn sich der Tumor nicht vollständig entfernen ließ. Hypophysenadenome machen etwa 10% aller intrakraniellen Tumore aus (89). Sie können schon im Kindesalter, etwa ab dem 10. Lebensjahr auftreten. Die Inzidenz steigt mit dem Lebensalter an und fällt möglicherweise im hohen Alter wieder ab (90). Da es sich um eine gutartige Geschwulst handelt, ist die Lebenserwartung kaum eingeschränkt und das Sekundärmalignomrisiko deshalb ein wichtiger Faktor. Sekundäre Hirntumore wurden auch 10, 20 und 30 Jahre nach Strahlentherapie beobachtet (33,91). Eine genetische Prädisposition von Patienten mit Hypophysenadenom für Hirntumore wird allerdings nicht ausgeschlossen (92).

Mehr als ein Jahrzehnt lang wurden diese Patienten vor allem über seitliche Gegenfelder oder eine Drei-Felder-Technik bestrahlt, bei der noch ein drittes Feld von ventral verwendet wurde (93–99). Loeffler et al. geben noch 2011 an, dass die 3D-konformale Technik die gebräuchlichste bei der Bestrahlung mit Linearbeschleunigern sei (100).

Nur wenige jüngere Publikationen beschreiben überhaupt die Anwendung intensitätsmodulierender Techniken in dieser Region, von denen sich keine mit FFF auseinandersetzt. Chae et al. untersuchten Auswirkungen verschiedener Lamellenbreiten des MLC (101), Lamiman et al. erwähnten die IMRT als verwendete Technik bei der Therapie des Kraniopharyngeoms (102) und Minniti et al. befassten sich mit der Radiochirurgie des Hypophysenadenoms (103). Morales-Paliza et al. listeten das Hypophysenadenom als eine von mehreren Lokalisationen in einer IMRT-Vergleichsstudie auf (104).

Eine dosimetrische Planverifikation wird nicht nur allgemein in der Einführungsphase von intensitätsmodulierenden Techniken für neue Zielbereiche empfohlen, sondern auch, wenn Geräte wie Linearbeschleuniger oder Bestrahlungsplanungssysteme ausgetauscht werden (66,105). Die Wichtigkeit derartiger Verifikationen wurde erst wieder von Miften et al. (106) betont. Ebenso gilt dies, wenn eine neue Betriebsart wie FFF oder ein weiterer Berechnungsalgorithmus des Bestrahlungsplanungssystems in Betrieb genommen werden soll. Moderne Bestrahlungsplanungssysteme bieten häufig

verschiedene Algorithmen an: Neben dem schon etwas älteren Pencil-Beam-Algorithmus sind dies insbesondere der Collapsed-Cone-Algorithmus oder ein Monte-Carlo-Code. Diese sollen im folgenden Kapitel noch etwas näher beschrieben werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde mit Verifikationsmessungen nachgewiesen, ob sich alle Techniken und Betriebsarten, die bei der Bestrahlungsplanung angewendet wurden, auf die Bestrahlungsgeräte problemlos umsetzen lassen. Ein sekundäres Ziel war, zu untersuchen, ob ein während der Projektphase neu beschafftes Bestrahlungsplanungssystem mit Monte-Carlo-Algorithmus dosimetrisch erkennbare Vorteile gegenüber dem primären System mit Collapsed-Cone-Algorithmus hat.

Im nächsten Kapitel werden zunächst die für das Verständnis der vorliegenden Arbeit benötigten allgemeinen Grundlagen zur Strahlentherapie dargelegt. Dieses zweite Kapitel soll den Hintergrund für die im dritten Kapitel vorgestellten konkreten Materialien und Methoden erläutern.

2. Grundlagen zur Strahlentherapie

2.1. Strahlerzeugung und Linearbeschleuniger

Die Strahlentherapie arbeitet mit ionisierender Strahlung. Vor allem kommt hier - wie im vorliegenden Projekt - hochenergetische Röntgenbremsstrahlung zum Einsatz. Diese wird mit Hilfe von medizinischen Elektronen-Linearbeschleunigern erzeugt. Abbildung 2 zeigt den schematischen Aufbau eines solchen Geräts.

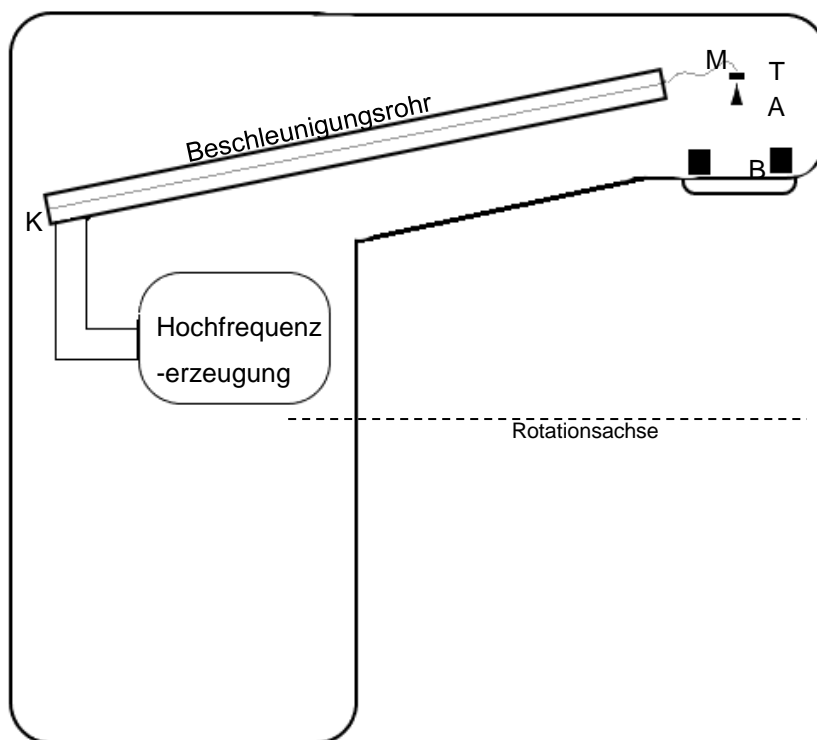


Abbildung 2. Schematischer Längsschnitt eines Linearbeschleunigers. K: Elektronenkanone, M: Ulenkmagnetsystem, T: Target, A: Ausgleichkörper, B: Blendensystem, Grau: Weg der Elektronen von K nach T

Dabei werden Elektronen unter dem Einsatz von einer elektromagnetischen Hochfrequenz von etwa 3 GHz, d.h. im Wellenlängenbereich der Mikrowelle, auf Energien von 4 MeV bis 35 MeV beschleunigt. Am Ende der Beschleunigungsstrecke

werden die Elektronen durch Magnetfelder auf einen Bremskörper mit hoher Ordnungszahl gelenkt. In diesem sogenannten Target werden sie insbesondere im Coulombfeld der Atomkerne abgebremst und ein Teil ihrer Bewegungsenergie in Röntgenbremsstrahlung umgewandelt. Dieser Prozess wird als inelastische Streuung bezeichnet. Diese Energieumwandlung wird durch das Strahlungsbremsvermögen des Bremskörpers quantifiziert, das mit dem Quadrat der Ordnungszahl steigt. Deshalb werden hier vorteilhaft schwere Metalle wie typischerweise Wolfram verwendet.

Die Intensität der Röntgenbremsstrahlung ist am höchsten in der Bewegungsrichtung der auftreffenden Elektronen. Sie fällt mit zunehmendem Abstand von dieser Achse ab. Abbildung 3 zeigt die Dosisverteilung der Röntgenbremsstrahlung auf einer Linie senkrecht zu dieser Achse als sogenanntes Dosisprofil in einem Meter Abstand hinter dem Target für verschiedene Grenzenergien der beschleunigten Elektronen.

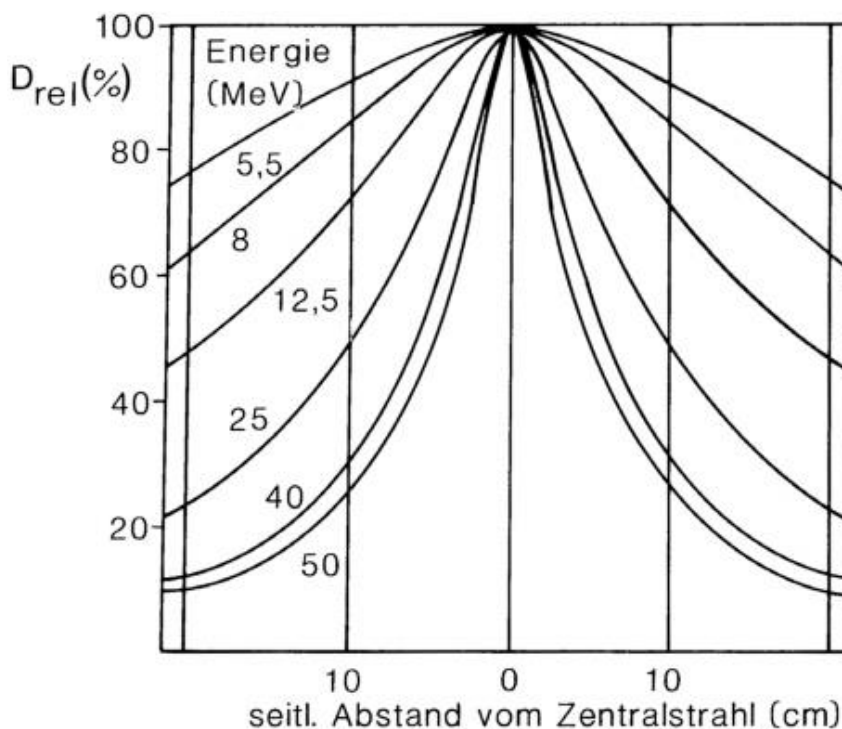


Abbildung 3. Dosisprofile für Röntgenbremsstrahlung verschiedener Grenzenergie hinter einem Wolframtarget in einem Meter Abstand. Abbildung entnommen aus (2).

In der klassischen Strahlentherapie ist ein ausgeglichenes Dosisprofil mit annähernd horizontalem Verlauf notwendig. Dafür wird – wie in der Einleitung erwähnt – der etwa

konusförmige Ausgleichskörper (Flattening filter) im Strahlengang zentriert. Durch die Konusform wird die Dosis im Zentralstrahl stärker reduziert als auf den abfallenden Flanken. Die genaue Form des Absorptionskörpers wird entsprechend der Grenzenergie und dem Konusmaterial vom Hersteller optimiert. Krieger beschreibt fünf wesentliche Einflüsse auf das austretende Bremsstrahlungsbündel (2): Aufstreuung, Verringerung der mittleren Strahlenenergie durch Wechselwirkungsprozesse, Absorption niederenergetischerer Anteile, Abschwächung der Gesamtintensität und Kontamination mit geladenen Sekundärteilchen.

Ausgleichskörper wurden in medizinischen Linearbeschleunigern von Anfang an bei hochenergetischer Röntgenstrahlung eingesetzt, um eine ausgeglichene Dosisverteilung im Zielvolumen zu erhalten. Wie in der Einleitung erwähnt, ist das Weglassen des Ausgleichskörpers eine optionale Betriebsart, die bei kleinen Zielvolumina und bei der intensitätsmodulierten Strahlentherapie gewählt werden kann.

Die Elektronen-Beschleunigungsstrecke liegt in der Gantry des Linearbeschleunigers, das Target und das Blendensystem (Kollimator) im Strahlerkopf (Abbildung 4). Die Rotationsmöglichkeiten dieser beiden Bestandteile und des Patientenlagerungstischs erlauben die gezielte Bestrahlung eines Tumors aus verschiedenen Richtungen. Alle Auslenkungen aus der Nullposition, die in Abbildung 4 dargestellt ist, werden in Gradzahlen zwischen 0° und 360° angegeben.

Die drei Rotationsachsen schneiden sich in einem festen Raumpunkt, dem Isozentrum. Meist kann der Patient so gelagert werden, dass sich das Zielvolumen im Isozentrum befindet. Bei Bestrahlung aus verschiedenen Richtungen verteilt sich die Dosis im umliegenden gesunden Gewebe. Damit ist hier die Toxizität und Schadenswahrscheinlichkeit reduziert. Im Schnittpunkt im Zielvolumen konzentriert sich die Dosis in den Tumorzellen.

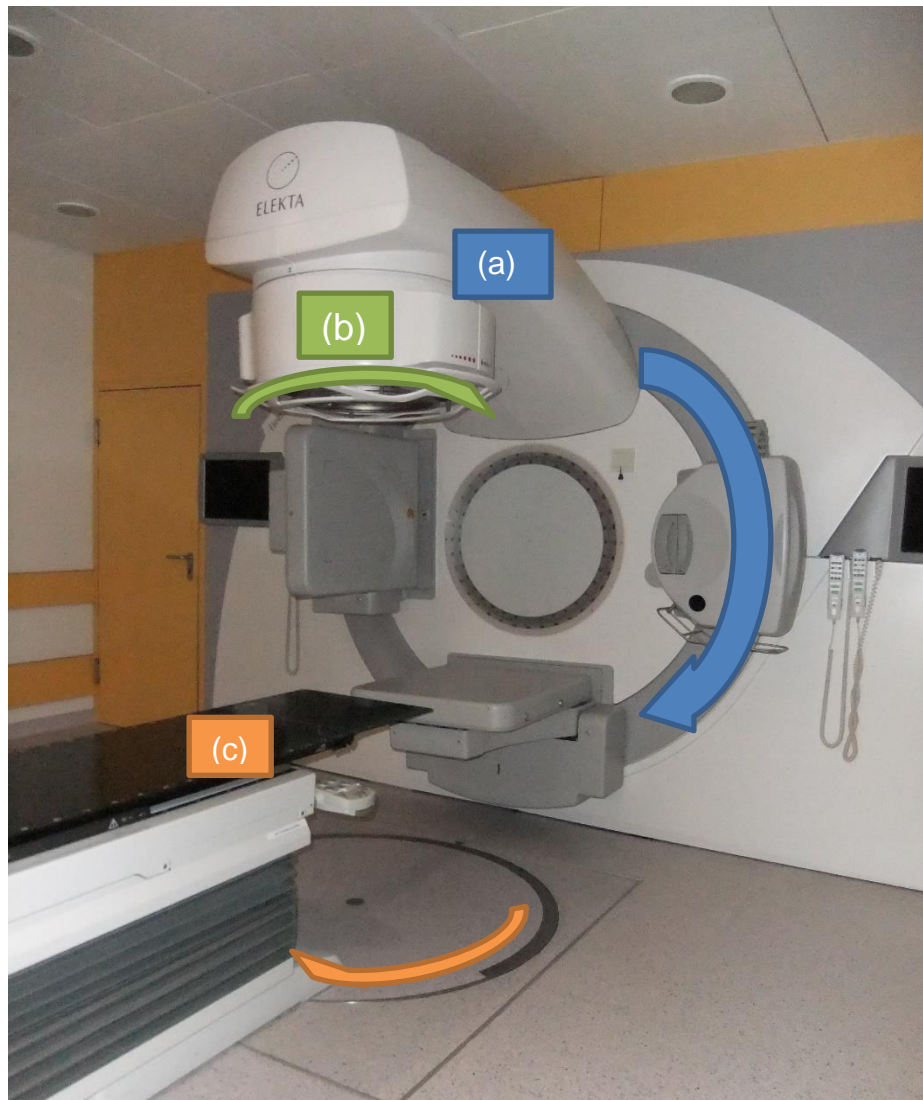


Abbildung 4. Linearbeschleuniger mit Gantry (a), Strahlerkopf mit Blendensystem (b) und Patientenlagerungstisch (c). Die gebogenen Pfeile zeigen die Rotationsrichtungen dieser drei Bestandteile an.

Das Blendensystem ist bei aktuellen Linearbeschleunigern ein Lamellenkollimator (Multi leaf collimator, MLC). Jede einzelne Lamelle kann über einen separaten Motor millimetergenau positioniert werden. Abbildung 5 zeigt eine schematisierte Darstellung. Damit wird die Anpassung des Strahlenkegels an das Zielvolumen ermöglicht oder durch eine Aneinanderreihung verschiedener Feldformen bei der Bestrahlung die Intensitätsmodulation bei der IMRT.

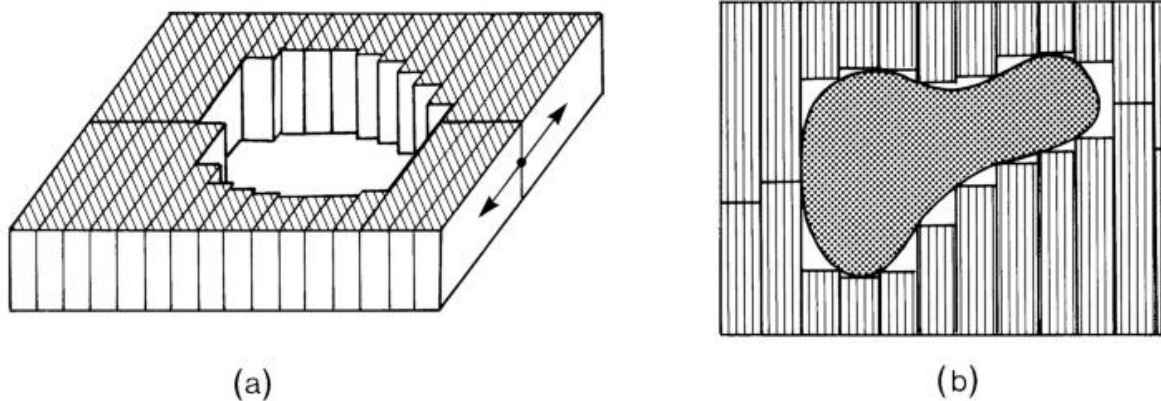


Abbildung 5. Schematisierte Darstellung eines Lamellenkollimators (MLC). Abbildung aus (2). (a) zeigt die Bewegungsrichtung der gegenüberstehenden Lamellenpaare, (b) die Anpassung der Positionen an eine gegebene Struktur.

2.2. Dosis und Dosimetrie

Unter Dosis versteht man in der Strahlentherapie im allgemeinen die Energiedosis (englisch „absorbed dose“), auf die die biologischen, medizinischen und chemischen Wirkungen bezogen werden (107). Die Energiedosis D ist definiert als die mittlere Energie dE , die durch die ionisierende Strahlung auf das Gewebe oder Material in dem Volumen dV übertragen wird, mit $dm = \rho dV$ als Masse des Materials der Dichte ρ .

$$D = \frac{dE}{dm} = \frac{1}{\rho} \frac{dE}{dV} \quad (1)$$

Das Bezugsmaterial muss dabei stets angegeben werden. Die SI-Einheit der Energiedosis ist Gray (Gy) und entspricht 1 Joule pro Kilogramm.

Die Energiedosis kann mit verschiedenen Verfahren ermittelt werden. Das wichtigste Verfahren der klinischen Dosimetrie ist die Sondenmethode (108). In der vorliegenden Arbeit wurden Ionisationskammern und Dioden als Sonden verwendet. Die Sonde wird dabei grundsätzlich von einem Medium ganz oder teilweise umschlossen. Dieses Medium kann entweder Wasser sein, das bei den gegebenen Photonenenergien wegen ähnlicher Strahlungstransporteigenschaften wie Absorption und Streuung schon eine gute Näherung für Weichteilgewebe darstellt, ein Kunststoff (Acrylglas, Polyamid, Polyethylen) oder ein nahezu wasseräquivalentes Festkörpermateriale, wie

das verwendete RW3 (PTW, Freiburg, Deutschland). Dieses besteht zu 98% aus Polystyrol und 2% TiO_2 und weist eine ähnliche Dichte und Elektronendichte wie Wasser auf. Eine realistische Umgebung für Dosimetriesonden können anthropomorphe Phantome aus gewebeäquivalenten Materialien darstellen, z.B. das verwendete Alderson-Phantom (RSD Inc., Long Beach, CA, USA).

Ionisationskammern beinhalten einen luftgefüllten Hohlraum, an den ein elektrisches Feld angelegt ist. An den Elektroden werden die Ladungen gesammelt, die durch die ionisierende Strahlung im Luftvolumen freigesetzt werden (108). Abbildung 6 zeigt den Aufbau einer sogenannten Fingerhut-Ionisationskammer.

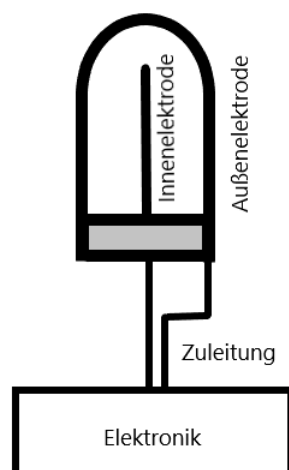


Abbildung 6. Schematischer Aufbau einer Fingerhut-Ionisationskammer. Die Messkammer mit Innen- und Außenelektrode ist mit einer Elektronik zur Spannungsversorgung und Auswertung und Darstellung des Messsignals verbunden.

Der Hersteller stellt im Kalibrierzertifikat einen Kalibrierfaktor N für eine gegebene Strahlenqualität (üblicherweise Gammastrahlung einer ^{60}Co -Quelle) zur Verfügung, der auf Normale der Physikalisch Technischen Bundesanstalt in Braunschweig rückführbar ist. Damit kann das gesammelte Messsignal M – unter Berücksichtigung der Nullanzeige M_0 des Dosimeters - in die Wasserenergiedosis D_w umgerechnet werden. Der Kalibrierfaktor gilt bei den Bezugsbedingungen, also standardisierter Umgebungstemperatur und Luftdruck. Korrekturfaktoren k_i , wie die für bei der

Messung verwendete Strahlenqualität und aktuelle Luftdichte müssen vom Anwender berücksichtigt werden.

$$D_w = (M - M_0) \times N \times \prod_i k_i \quad (2)$$

Nicht nur in Gasen wie dem Hohlraum einer Ionisationskammer, sondern auch in Festkörpern können durch Bestrahlung Ladungsträgerpaare erzeugt werden (109). Ein nutzbares Signal entsteht in Dioden, die so ebenfalls als Sonden eingesetzt werden.

Dioden bestehen aus Halbleitern, deren Leitungseigenschaften im sogenannten Bändermodell beschrieben werden können. Die Ladungsträger sind im Grundzustand im Valenzband gebunden. Energiezufuhr durch ionisierende Strahlung hebt sie in das energetisch höher liegende Leitungsband, wo sie sich bewegen können.

Eine Dotierung des Grundmaterials - wie Silizium oder Germanium - mit Fremdatomen, die über ein überzähliges Elektron verfügen, das sie an das Leitungsband abgeben können, führt zu n-leitendem Material. Dotierung mit geringerwertigen Atomen führt zu sogenannten Defektelektronen im Leitungsband; man erhält p-leitendes Material. Stoßen in einem Kristall n- und p-leitendes Material aneinander, kommt es im Grenzbereich zu einem Ausgleich und es entsteht eine ladungsträgerfreie Zone, die Verarmungszone. Diese bildet das empfindliche Volumen einer Diodensonde, das funktional dem Gasvolumen der Ionisationskammer entspricht; n- und p- leitende Seiten entsprechen den Elektroden.

Da der Energieaufwand zur Bildung von Leitungsträgerpaaren in Halbleitern deutlich geringer ist als in Gasen und andererseits die Dichte wesentlich höher ist, werden in einem gleich großen Volumen hier etwa 20000mal so viele Ladungsträgerpaare erzeugt bei gleicher Energieabsorption (109). Mit Dioden lassen sich deshalb kompaktere Bauformen und eine bessere räumliche Auflösung erreichen. Die Kalibrierung von Dioden erfolgt üblicherweise durch eine Anschlussmessung an eine Ionisationsdosimetrie.

Beide Sondentypen, Ionisationskammern und Dioden, sind nicht nur als Einzelsonden, sondern auch in Arrays verbaut erhältlich. Ein Array enthält in der Regel einige Hundert Einzelsonden, die in einer Ebene in einem Festkörper angeordnet sind. Mit einem Messvorgang können somit komplette Dosisverteilungen in einer Fläche ermittelt werden.

Ein besonderer Typ Ionisationskammer ist als Dosismonitor im Strahlerkopf des Linearbeschleunigers oberhalb des Blendensystems eingebaut. Dieser Dosismonitor ist in einen Regelkreis zur Steuerung der Dosisleistung eingeschlossen. Die dort gesammelten Ladungen werden in Monitoreinheiten (Monitor units, MU) ausgedrückt. Bei Erreichen eines wählbaren Zielwerts schaltet das Bestrahlungsgerät ab. Vom Bestrahlungsplanungssystem werden die für eine bestimmte Dosis benötigten MU berechnet und angegeben.

2.3. Volumenbezeichnungen

Die Volumenbezeichnungen folgen den Beschreibungen im Bericht Nr. 83 der International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) (66). Das Makroskopische Zielvolumen (Gross tumor volume, GTV) bezeichnet die makroskopische Ausdehnung und Lokalisierung des Tumors. In der Regel wird es unter Zuhilfenahme verschiedener Bildgebungsmodalitäten in den Schichten des CT zur Bestrahlungsplanung (PLCT) eingezeichnet. Im Klinischen Zielvolumen (Clinical target volume, CTV) berücksichtigt der Strahlentherapeut mögliche mikroskopische Ausbreitungen des Tumors, oder möglichen Befall regionaler Lymphknoten oder Organe. Das Planungszielvolumen (Planning target volume, PTV) beschreibt ein geometrisches Konzept; ein Randsaum um das CTV beinhaltet geometrische Unsicherheiten, einerseits interne durch Organbewegungen, andererseits externe durch Lagerungsvariation oder geometrische Ungenauigkeit des Linearbeschleunigers.

Organe und Gewebe, die durch die Bestrahlung geschädigt oder in ihrer Funktion beeinträchtigt werden können, werden als Risikoorgane (Organs at risk, OAR) bezeichnet. Meist liegen sie in direkter Nachbarschaft zum Zielvolumen. Auch die Ränder der OAR müssen im PLCT schichtweise eingezeichnet werden, um organbezogene numerische und statistische Auswertungen der Dosisverteilung im Bestrahlungsplanungssystem vornehmen zu können.

2.4. Strahlenwirkung und Strahlenbiologie

Ionisierende Strahlung wirkt auf Gewebe vor allem über Ionisation und Anregung von Atomen oder Molekülen. Bei der Bestrahlung mit Röntgenbremsstrahlung spricht man von indirekt ionisierender Strahlung – im Gegensatz zu direkt ionisierender Strahlung bei Bestrahlung mit geladenen Teilchen. Die Photonenenergie kann in drei Wechselwirkungen auf Elektronen übertragen werden: Photoeffekt, Compton-Effekt und Paarbildungseffekt.

Im Folgenden sollen nur die Hauptprozesse kurz beschrieben werden. In menschlichem Gewebe ist bei der gegebenen Strahlenergie, 6 MeV Grenzenenergie, der Compton-Effekt vorherrschend. Hierbei überträgt das einfallende Photon in einem Stoßprozess einen Teil seiner Energie auf ein bis dahin noch gebundenes Elektron. Dieses Elektron löst weitere Ionisationen aus und überträgt Energie auf Sekundärelektronen.

Geschieht die Ionisation direkt im Biomolekül, spricht man von direkter Strahlenwirkung, bei Energieübertrag in einem Wassermolekül von indirekter Strahlenwirkung. Die Ionisation des Wassermoleküls führt unter anderem zur Bildung von Radikalen. Dies sind Bruchstücke des Wassermoleküls mit ungepaarten Elektronen, die damit eine hohe chemische Reaktionskraft aufweisen: das Hydroxylradikal ($\cdot\text{OH}$), das gewissermaßen im Wasser gelöste Elektron (e^-_{aq}), und das Wasserstoffradikal ($\cdot\text{H}$). Unter anderem reagieren die Radikale wiederum mit den Biomolekülen. Dabei können auch Radikale der Biomoleküle entstehen (110).

Die durch direkte und indirekte Strahlenwirkung erzielte Schädigung der DNA kann als Einzel- oder Doppelstrangbruch der Doppelhelix auftreten. Schäden an den Basen oder Wasserstoffbindungen sind weitere Beispiele. Gesunde Zellen verfügen über eine Vielzahl von Mechanismen, Schäden zu vermeiden oder zu reparieren. Verbleibende Schäden können dazu führen, dass eine Zelle zur Krebszelle mutiert. Da dies nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit passiert, spricht man in diesem Zusammenhang von einem stochastischen Schaden. In der Strahlentherapie bildet sich daraus in gesunden Organen das Sekundärmalignomrisiko.

Der Anteil der überlebenden Zellen F nach einer Bestrahlung mit der Dosis d kann mit dem linear-quadratischen Modell dargestellt werden (111):

$$F = e^{-\alpha \times d - \beta \times d^2} \quad (3)$$

Die Parameter α und β sind gewebespezifisch. Meist wird der Quotient α/β angegeben. Er trägt die Einheit Gy.

2.5. Bestrahlungsplanungssysteme und Bestrahlungsplanung

Bestrahlungsplanungssysteme (RTPS: radiotherapy treatment planning system) sind Rechensysteme, die in der Strahlentherapie benutzt werden, um Dosisverteilungen im Patienten – oder auch Prüfkörpern – zu berechnen und festzulegen. Für die Bestrahlungsplanung werden die CT-Bilddatensätze der Patienten auf das RTPS übertragen. Weitere Bilddaten, die mit Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET) gewonnen wurden, können mit den CT-Bilddatensätzen registriert werden und erleichtern die Erkennung und Konturierung von Zielvolumenbereichen oder Organen.

Die Bestrahlungsplanung basiert auf der Dosisverordnung des Strahlentherapeuten. Diese umfasst die Gesamtdosis, die das PTV erhalten soll und deren Fraktionierung, d.h. in welchen Zeitabständen mit welcher Einzeldosis (Fraktionsdosis) bestrahlt werden soll. Außerdem enthält die Dosisverordnung Angaben zu Dosiswerten und Volumenanteilen, die in Risikoorganen nach Möglichkeit nicht überschritten werden sollen.

Diese Zielwerte werden im Optimierungsmodul des RTPS als Dosis-Volumen-Zielvorgaben (Dose volume objectives, DVO) eingegeben. Mathematisch werden sie in einer Zielfunktion (Objective function) formuliert, deren Wert minimiert werden soll. Sie bilden die Randbedingungen eines Optimierungsproblems (112). Das RTPS Oncentra sieht noch jeweils einen Gewichtungswert vor, mit dem bei der Planung die Wichtigkeit jeder einzelnen DVO gesteuert werden kann. Der Wert der Zielfunktion wird umso größer, je mehr die DVO verletzt werden. Das Programm kann deren Wert über die Variation von Geräteparametern wie Gantry- oder Lamellenpositionen, Rotationsgeschwindigkeit oder MU verändern. Sogenannte Kontrollpunkte geben Start- und Endwert veränderlicher Parameter an. Oncentra berechnet aus Anfangswerten der Variablen eine erste Ableitung der Zielfunktion und eine Abschätzung der zweiten Ableitung und nähert sich darüber dem Minimalwert der Zielfunktion an.

2.6. Dosisberechnungsalgorithmen

Die ersten RTPS berechneten die Dosis noch entweder mit Hilfe von Funktionen, die die Dosisverläufe annähernten oder mit Matrizen von abgespeicherten Dosiswerten. Auf diese folgten in den neunziger Jahren die Systeme mit kernelbasierten Verfahren, die erst durch die zunehmende Rechnerleistung im klinischen Alltag anwendbar wurden und eine größere Genauigkeit boten. Ein Energiedepositionskernel ist definiert als die Verteilung von Energie auf Einheitsvolumenelemente in einem Medium – üblicherweise Wasser -, die von einem „elementaren“ Photonenstrahl herrührt, die im Koordinatenursprung des Kernels auftrifft (113).

2.6.1. Pencil-Beam-Algorithmus

Ein Pencil-Kernel beschreibt die Energieverteilung eines monodirektionalen Strahls in einem halbumendlichen Medium (113). Gemessene Tiefendosiskurven werden benutzt, um die monoenergetischen Pencil-Kernels zu ermitteln, die für das vorliegende Spektrum zu einem passenden polyenergetischen Kernel zusammengesetzt werden (112). Geladene Teilchen, die von den primären Photonen beim Durchstrahlen von Filtern (unter anderem dem Flattening Filter), Kollimatoranteilen und der Luftsäule freigesetzt werden, werden in einem Separationsansatz mit Hilfe eines speziellen Kernels (charged particle contamination kernel) erfasst. Strahlmodulationen und Feldformen können damit vollständig berücksichtigt werden. Da Inhomogenitäten und Patientenkonturen nur mit Korrekturen berücksichtigt werden, die von einem ausgedehnten Feld abgeleitet sind, ist die Genauigkeit hier eingeschränkt. Das gilt z.B. dann, wenn das Phantom oder der bestrahlte Patientenkörperbereich deutlich kleiner ist, als das Phantom, in dem der Kernel berechnet wurde (nach 113). Die seitliche Streuung in heterogenen Medien wird nicht richtig berücksichtigt, wenn kein Sekundärelektronengleichgewicht vorliegt (114,115). Ein Pencil-Beam-Algorithmus ist zwar im verwendeten RTPS Oncentra® implementiert, wurde jedoch wegen der im Vergleich zum Collapsed-Cone-Algorithmus geringeren Genauigkeit in der aktuellen Version nicht mehr in Betrieb genommen.

2.6.2. Collapsed-Cone-Algorithmus

Der Collapsed-Cone-Algorithmus im RTPS Oncentra® basiert auf der Arbeit von Ahnesjö (116). Im Gegensatz zum Pencil-Beam-Algorithmus berücksichtigt er auch lateralen Energietransport und liefert in benachbarten inhomogenen Bereichen eine

genauere Dosisberechnung. Polyenergetische Kernel, die mit Hilfe des Energiespektrums der verwendeten Strahlung aus einer Datenbank monoenergetischer Kernel bestimmt werden, werden mit der Gesamtenergie, die auf ein Massenelement übertragen wird (TERMA Total energy released per unit mass) gefaltet, um daraus die Dosisverteilung zu berechnen. Die Faltung wird durch die sogenannte Collapsed -Cone – Näherung ermöglicht. Die Näherung besteht darin, dass die gesamte Energie, die in dem Kegel eines Raumwinkels deponiert wird, rechtwinklig auf der Achse dieses Kegels zusammengeführt (*collapsed*) wird (116). Kegel mit kleinerem Öffnungswinkel in Vorwärtsrichtungen und größerem in Rückwärtsrichtungen erfassen die Winkelverteilung der gestreuten Strahlung wie Abbildung 7 illustriert. Inhomogenitäten, die nicht auf der Achse des Kernels liegen, werden damit berücksichtigt.

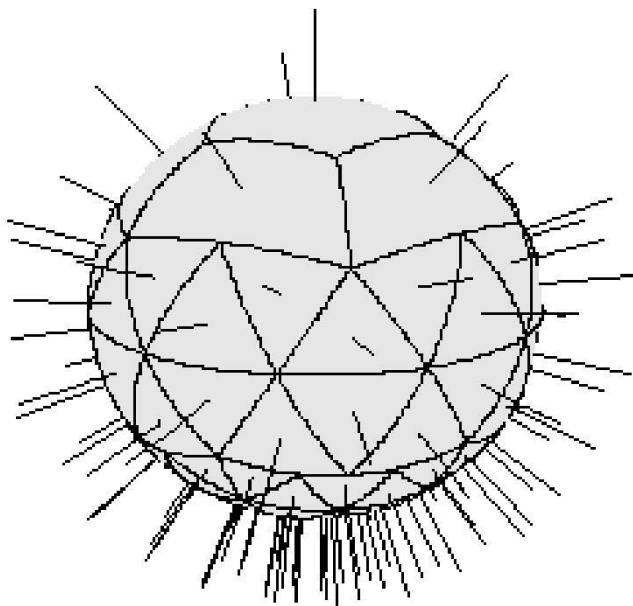


Abbildung 7. Raumwinkelsegmente (Kegel) und Achsen für die Collapsed-Cone-Näherung. Abbildung entnommen aus (112).

2.6.3. Monte-Carlo-Algorithmus

Die Monte-Carlo-Algorithmen gelten als die genauesten Dosisberechnungsverfahren. Prinzipiell werden die physikalischen Wechselwirkungsprozesse mit der daraus resultierenden Dosisverteilung für eine Vielzahl primärer Strahlungsteilchen –

gewissermaßen eine Stichprobe - simuliert. Durch Summation aller Energiedepositionsereignisse der primären und sekundären simulierten Teilchen in den Voxeln des Rechengitters wird die gesamte Dosisverteilung bestimmt. Näherungen, die zum Erreichen praxistauglicher Rechenzeiten eingeführt wurden, wie die Nicht-Weiterverfolgung von Photonen unterhalb einer bestimmten Schwellenenergie oder die Vernachlässigung von Bremsstrahlung, die im Patienten erzeugt wird, beeinflussen bei XVMC die Dosisverteilung nur unwesentlich (117). Monte-Carlo-Methoden werden in der Regel auch verwendet, um die Punkt-Kernel zu berechnen, die einem Pencil-Beam-Kernel zugrunde liegen (118,119), bzw. die monoenergetischen Kernel, aus denen die polyenergetischen Kernel im Collapsed-Cone-Algorithmus zusammengesetzt sind.

3. Material und Methoden

3.1. Der Linearbeschleuniger

Für diese Arbeit wurde ein Linearbeschleuniger der Firma Elekta (Elekta Ltd., Crawley, UK) verwendet. Es handelt sich um einen Elekta Synergy™ mit Agility™ - Bestrahlungskopf (Abbildung 4). Dieser ist mit 80 Lamellenpaaren ausgerüstet, die fingerförmig ineinandergreifen können. Die auf das Isozentrum projizierte Lamellenbreite beträgt 5 mm. Photonen mit einer Grenzenergie von 6 MV wurden bei beiden Betriebsarten FB und FFF ausgewählt. Es wurde schon früher nachgewiesen, dass die Strahlenqualität bei beiden Betriebsarten im Universitätsklinikum Regensburg sehr ähnlich ist (120), wie dies bei Elekta Linearbeschleunigern üblich ist (121). Das ist nicht selbstverständlich und tatsächlich herstellerspezifisch, da die Röntgenstrahlung durch den Ausgleichsfilter aufgehärtet wird, was durch Geräteinstellungen kompensiert werden muss. Die maximale Dosisleistung liegt in der Betriebsart FB bei 500 MU pro Minute, bei FFF bei 1700 MU pro Minute. Die Steuerungssoftware des Beschleunigers ist Integrity 3.1 und das Protokollier- und Verifikationssystem Mosaiq 2.50.

3.2. Die Bestrahlungsplanungssysteme

Für die Bestrahlungsplanung wurde das RTPS Oncentra® v 4.5 (Nucletron, an Elekta company) verwendet. Es handelt sich hierbei um ein seit 2003 unter den Namen OTP (Oncentra Treatment Planning), Oncentra MasterPlan und schließlich Oncentra vertriebenes und stetig weiterentwickeltes RTPS für praktisch alle Anwendungsbereiche eines medizinischen Linearbeschleunigers, das in einer Windows-Umgebung läuft. Die Algorithmen zur Berechnung der Dosis von Photonenbestrahlungen wurden aus dem seit Beginn der 90er Jahre entwickelten RTPS Helax TMS übernommen, das unter dem Betriebssystem VMS lief und erste Möglichkeiten der IMRT-Planung geboten hatte (122,123).

Oncentra® wurde für IMRT- und VMAT- Anwendungen im Universitätsklinikum Regensburg besonderen Inbetriebnahmeprüfungen unterzogen (120,124). Die Software unterstützt sowohl variable Gantry-Rotationsgeschwindigkeit die auf einen Maximalwert von 6,0 Grad pro Sekunde eingestellt wurde, als auch eine variable Dosisleistung. Deren Minimalwert wurde mit 20 MU pro Minute festgelegt. Als minimaler Abstand zwischen gegenüberstehenden Lamellen wurde für statische

(IMRT) und dynamische (VMAT) Abläufe 10 mm eingestellt. Die Festlegung dieser Parameter erfolgte gemäß den technischen Beschränkungen des Linearbeschleunigers.

Die Berechnungen der Dosis im Medium wurden mit dem implementierten Collapsed Cone - Algorithmus (116) durchgeführt. Das Optimierungsmodul für IMRT- und VMAT – Pläne wurde von der Firma RaySearch Laboratories (Stockholm, Schweden) entwickelt, wie das ähnliche SmartArc – Modul im RTPS Pinnacle³ (Philips, Amsterdam, Niederlande) und auch das RayArc – Modul im eigenen RTPS RayStation der Firma RaySearch (67). Für die IMRT-Optimierung wurde der „Direct – step – and – shoot“- Algorithmus verwendet. Dabei wird die Segmentierung der einzelnen Felder direkt in den Optimierungsprozess einbezogen.

Als sekundäres RTPS, mit dem zunächst nur - wie in der Einführung erwähnt – die Verifikationspläne nachgerechnet werden sollten, stand Monaco® 5.11, ebenfalls ein Elekta-Produkt, mit dem Monte-Carlo-Algorithmus XVMC zur Verfügung (117,125), mit dem die Dosis im Medium berechnet wird. Auch dieses System hat sich schon in der Bestrahlungsplanung mit IMRT und VMAT, mit und ohne Ausgleichskörper bewährt (45,50,126). Beide RTPS konnten mit demselben Basisdatensatz unter Beachtung spezifischer Modifikationen in Betrieb genommen werden. Der Basisdatensatz besteht aus allen gemessenen Dosisverteilungen und Dosiswerten, die für die Inbetriebnahme eines RTPS erforderlich sind.

Für beide Betriebsarten FB und FFF und beide Bestrahlungstechniken IMRT und VMAT wurde der gleiche Satz von DVO für die verschiedenen Interessensregionen (region of interest: ROI) gewählt, um die Ergebnisse vergleichbar zu machen. Aus dem gleichen Grund wurden auch keine individuellen Planoptimierungen mit Variation der Gewichtungen oder Dosisvorgaben durchgeführt. Die Zielvorgabe vom Typ „Surrounding dose fall-off“ ermöglicht, in einem vorgegebenen Bereich um das PTV herum einen spezifizierten Dosisabfall zu erzielen, also den Dosisverlauf von der Oberfläche des PTV in das Normalgewebe besser zu modellieren (112). Ihre Anwendung bei der Bestrahlungsplanung des Prostatakarzinoms wurde bereits früher beschrieben (127).

Im Optimizer-Modul des RTPS Oncentra® ist es nicht möglich, eine spezifische Dosis für einen festen Punkt oder den Mittelwert eines Volumens vorzuwählen. Bei allen

Plänen wurde die resultierende mittlere Dosis im CTV auf 100% gesetzt. Dieser Dosiswert wurde nicht auf einen festen Wert reskaliert, da dies auch die Dosis im Normalgewebe und in den Risikoorganen beeinflusst hätte, die ja Bestandteil des Optimierungsprozesses sind (128). Wie bei einem anderen Planungssystem schon festgestellt wurde, ist die Dosis im Zielvolumen ein freier Parameter der Zielfunktion des Optimierers (129). Deshalb wurde die resultierende Dosis im Zielvolumen als Dosispezifikation verwendet und stellt ein direktes Ergebnis des Optimierungsprozesses dar.

3.3. Patienten und Vorbereitung der Bestrahlungsplanung

Zwei unterschiedliche Kollektive wurden für die geplanten Untersuchungen ausgewählt. Das erste setzt sich aus zehn Patienten mit histologisch gesichertem lokalisertem Prostatakarzinom zusammen. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Bestrahlungsplanung betrug 71 Jahre. Dieses Kollektiv konnte aus einer früheren Studie übernommen werden (130). Die Patienten wurden in Rückenlage in Vakuummatten (Blue-BAG™ BodyFIX®, Medical Intelligence, Schwabmünchen, Deutschland) entsprechend Boehmer et al. (131) gelagert und fixiert. Das Planungs-CT wurde mit einem Schichtabstand von 2,5 mm erzeugt.

Die zweite Gruppe besteht aus elf Patienten (fünf weiblich, sechs männlich) mit Hypophysenadenom. Das mittlere Alter war 60 Jahre. Das Planungs-CT wurde in Rückenlage angefertigt. Der Kopf wurde in Mittelstellung mit thermoplastischen Maskensystemen fixiert. Die computertomografischen Röntgenschichtbilder wurden mit prätherapeutischen kranialen MRT-Schichtbildern fusioniert, die mit kontrastverstärkender T1-gewichteter Sequenz angefertigt worden waren.

Bei beiden Gruppen wurden jeweils von einem Facharzt unserer Arbeitsgruppe das Zielvolumen und die relevanten Risikoorgane in den computertomografischen Bilddatensätzen am RTPS markiert. Bei den Patienten mit Prostatakarzinom wurden die folgenden Bereiche entsprechend Bos et al. (132) gekennzeichnet: Als Zielvolumina wurden für das makroskopische Tumervolumen ohne Sicherheitssaum GTV (gross tumor volume) die Prostata mit Samenblasen, für das klinische Zielvolumen CTV (clinical target volume) bzw. Planungszielvolumen PTV (planning target volume) das GTV mit einem dreidimensionalen Rand von 5 mm bzw. 10 mm – jeweils ausgenommen in Richtung des Rektumvolumens – markiert. Die Risikoorgane

OAR (organs at risk) wurden nach Guckenberger et al. (133) eingezeichnet: Das Rektumvolumen, die Harnblase und die Femurköpfe. Um die Planqualität zu steigern, wurden zwei weitere Strukturen konstruiert: Erstens, das PTV mit einem 5 mm-Rand wurde vom Rektumvolumen abgezogen, was im Folgenden als *posteriores Rektum* (R_{post}) bezeichnet wird, wie ähnlich vorgeschlagen bei Kjær-Kristoffersen et al. (73). Zweitens wurde das CTV vom PTV subtrahiert ($\text{PTV} - \text{CTV}$), um den Dosisgradienten in dieser Region besser modellieren zu können.

Bei den Patienten mit Hypophysenadenom wurden GTV, CTV und PTV sowie die Risikoorgane in allen axialen Schichtbildern eingezeichnet. Das GTV umfasste das makroskopische Tumor- bzw. Residualtumolvolumen. Das CTV basierte auf dem GTV und wurde in postoperativen Fällen auf die Resektionshöhle ausgedehnt. Für das PTV wurde dem CTV ein isotroper Randsaum von 3 – 5 mm hinzugefügt, abhängig von Lagerungsfehlern und Reproduzierbarkeit der Positionierung, die vom Zustand des Patienten und dem verwendeten Maskensystem abhängig waren.

Weitere Strukturen wie Knochen- und Weichteilgewebe wurden in beiden Patientengruppen automatisch erzeugt und bei Bedarf manuell korrigiert. Die Knochen wurden durch Wahl einer standardisierten Bildfensterung zur Knochendarstellung konturiert. Für das Weichteilgewebe wurden alle Nicht-Weichteilstrukturen wie Knochen und Luft, aber auch das PTV vom Körpervolumen subtrahiert.

Die Dosisverordnung im Sinne des ICRU - Reports 83 (66) wurde über folgende Kriterien definiert:

Bei den Patienten mit Prostatakarzinom sollte die mittlere Dosis im CTV im Bereich zwischen 71,5 Gy und 73,7 Gy liegen; damit wurde ein Abweichen um 1,5% vom „Zielwert“ 72,6 Gy zugelassen. Für das PTV wurden 56,4 Gy als Minimalwert für $D_{98\%}^{\text{PTV}}$ festgelegt, d.h. 98% des Volumens des PTV sollten mindestens mit dieser Dosis bestrahlt werden. Maximal 20% des Rektumvolumens sollte eine Dosis von über 70 Gy erhalten und maximal 50% des Harnblasenvolumens und jedes Hüftkopfes mehr als 50 Gy.

Bei den Patienten mit Hypophysenadenom sollte die mittlere Dosis im PTV zwischen 49,6 Gy und 51,2 Gy liegen, also ebenfalls nicht mehr als 1,5% Abweichung vom angestrebten Wert 50,4 Gy.

3.3.1. Prostatakarzinom

Die Dosisoptimierungsparameter und das Fraktionierungsschema wurden aus einer früheren Arbeit übernommen (82): Die Pläne wurden als simultan integrierter Boost (SIB) in 33 Fraktionen aufgesetzt. Ein SIB verspricht im Vergleich zu einem sequentiellen Boost eine reduzierte Dosisbelastung des Rektums, da hierbei die gegenseitigen Einflüsse der Bestrahlung des großen und des kleinen Volumens besser kontrolliert werden können (132). Es wurde eine minimale Dosis im PTV von 59,4 Gy gefordert, was 105 % des oben genannten Akzeptanzlevels entspricht. Für das CTV, das als Behandlungsvolumen für den Boost verwendet wurde, wurde eine Minimaldosis von 71,0 Gy und eine Maximaldosis von 74,2 Gy angesetzt. Der Mittelwert von Minimal- und Maximalwert beträgt damit 72,6 Gy. Dies entspricht einer Einzelfraktion von 2,2 Gy. Diese Zielvorgaben (objectives) für das CTV wurden strenger formuliert, als klinisch erreichbar war, um eine möglichst kleine Dosisvariation im PTV zu erzielen und möglichst ähnliche Dosis-Mittelwerte für jeden einzelnen Plan. Die Zielvorgaben sind in Tabelle 1 angegeben.

Der geometrische Mittelpunkt des CTV wurde im Isozentrum des Bestrahlungsgeräts positioniert. Für das Rechenraster wurde eine Auflösung von 2,5 mm gewählt.

Die Parameter für die IMRT folgten im Wesentlichen Treutwein et al. (81): Es wurden sieben gleichverteilte Einstrahlrichtungen mit Gantrywinkeln von 0°, 51°, 103°, 154°, 206°, 257° und 309° verwendet. Der Kollimatorwinkel wurde auf 0° gesetzt. Weiterhin wurden mindestens 6 geöffnete Lamellenpaare, maximal 60 Segmente für den gesamten Plan und mindestens 4 MU pro Segment gefordert. Die minimale Feldgröße pro Segment wurde auf 9,0 cm² festgelegt.

<i>ROI</i>	<i>Typ</i>	<i>Dosis (Gy)</i>	<i>Volumen (%)</i>	<i>Gewichtung</i>
CTV	Minimum dose	71,0	100	3000
CTV	Maximum dose	74,2	0	3000
PTV-CTV	Minimum dose	59,4	100	3000
PTV-CTV	Maximum dose	71,0	0	3000
Harnblase	Maximum dose volume	50	50	1000
Rektum	Maximum dose volume	70	20	1000
Rektum	Maximum dose volume	50	60	1000
Rektum	Maximum dose	74,2	0	1000
Posterior Rektum	Maximum dose	50	0	1000
Linker und rechter Femurkopf	Maximum dose volume	50	50	300
Außenkontur	Surrounding dose fall-off	59,4 auf 29,7 auf 5mm	-	500

Tabelle 1. Dosis-Volumen-Zielvorgaben bei der Bestrahlungsplanung des Prostatakarzinoms im Bestrahlungsplanungssystem Oncentra®. Die englischen Typ-Bezeichnungen werden so im Programm verwendet.

Die VMAT – Parameter wurden der schon früher erwähnten Publikation entnommen (82): eine einfache Gantry-Rotation über ein Winkelsegment (single arc rotation) von 182° bis 178°, in Schritten von je 4° (gantry spacing) zwischen zwei Kontrollpunkten optimiert. Der Kollimatorwinkel wurde auf 45° gesetzt. Als maximale Bestrahlungszeit (maximum delivery time) wurden 110 s gewählt. Bei dieser Bestrahlungszeit handelt es sich um einen vom RTPS ermittelten Wert; die tatsächliche Bestrahlungszeit wird von der Steuerungssoftware des Linearbeschleunigers geregelt.

Wie vom Planungssystem standardmäßig vorgesehen, wurde die Optimierung und genaue Dosisberechnung in zwei Zyklen durchgeführt.

3.3.2. Hypophysenadenom

Im Gegensatz zum Prostatakarzinom, bei dem intensitätsmodulierende Techniken, wie in der Einführung erwähnt, schon häufig in Publikationen präsentiert wurden, gibt es bisher kaum Veröffentlichungen, die sich mit diesen Techniken beim Hypophysenadenom beschäftigen. Deshalb wurden hier als Referenz zwei klassische Techniken einbezogen, die häufig angewendet worden sind: Zwei opponierende Gegenfelder (2Fd) und eine isozentrische Dreifeldertechnik (3Fd). Die Lage des Zielvolumens im Kopf legte zusätzlich nahe, auch nicht-koplanare Techniken zu betrachten, bei denen axiale Einstrahlrichtungen genutzt werden. Deshalb wurden (wiederum mit beiden Betriebsarten FFF und FB) je ein nicht-koplanarer IMRT- und VMAT-Plan erzeugt.

Die Dosis-Volumen-Zielvorgaben für das PTV wurden auf eine Minimaldosis von 49,4 Gy und eine Maximaldosis von 51,4 Gy in 28 Fraktionen festgelegt, d.h. es wurde eine Fraktionsdosis von 1,8 Gy angestrebt. Weitere Zielvorgaben wurden entsprechend (104,134,135) für folgende Risikoorgane festgelegt: Hirn, Hirnstamm, Chiasma, Augenlinsen, Augenkörper, Tränendrüsen und Parotiden. Diese Zielvorgaben sind in Tabelle 2 angegeben.

Der geometrische Mittelpunkt des PTV wurde in das Isozentrum des Bestrahlungsgeräts gelegt. Für das Rechenraster wurde eine Auflösung von 2,0 mm gewählt. In beiden Betriebsarten (FB und FFF) wurden IMRT-Pläne mit neun über den gesamten Gantry-Winkelbereich gleich verteilten Einstrahlrichtungen (0°, 40°, 80°, 120°, 160°, 200°, 240°, 280°, 320°) erzeugt; für die nicht-koplanare Planvariante wurde ein zehntes Feld mit axialer Einstrahlrichtung hinzugefügt. Ähnlich wurden zwei VMAT – Planvarianten erstellt: Ein einfacher Rotationsplan (single arc rotation) über den Gantry-Winkelbereich von 182° bis 178° mit Kontrollpunkten im 4° - Abstand und einer angesetzten Rotationszeit von 110 s, ähnlich wie beim Prostatakarzinom; für die nicht-koplanare Planvariante wurde ein Halbrotaion in der Sagittalebene des Patienten von 0° bis 180° Gantry-Winkelbereich hinzugefügt.

<i>ROI</i>	<i>Typ</i>	<i>Dosis (Gy)</i>	<i>Volumen (%)</i>	<i>Gewichtung</i>
PTV	Minimum dose	49,4	100	3000
PTV	Maximum dose	51,4	0	3000
PTV	Uniform dose	50,4	-	1000
Hirn	Maximum dose volume	20	20	300
Hirn	Maximum dose volume	30	10	300
Hirn	Maximum dose volume	40	5	300
Hirnstamm	Maximum dose	51,4	0	500
Chiasma	Maximum dose	50	0	300
Augenlinse	Maximum dose	15	0	30
Augenkörper	Maximum dose volume	35	50	100
Tränendrüsen	Maximum dose volume	20	50	30
Parotiden	Maximum dose volume	30	50	100
Außenkontur	Maximum dose	51,4	0	5000
Außenkontur	Surrounding dose fall-off	49,4 auf 25,0 auf 10 mm	-	3000

Tabelle 2. Dosis-Volumen-Zielvorgaben für die Bestrahlungsplanung beim Hypophysenadenom im Bestrahlungsplanungssystem Oncentra®.

3.3.3. Planqualität

Die Planqualität wurde im Hinblick auf verschiedene Parameter ausgewertet, die einerseits das Planungszielvolumen betreffen, z.B. Homogenitätsindex HI und Konformitätsindex CI, andererseits wurde die Belastung von Normalgewebe und Risikostrukturen, z.B. Maximaldosis oder mediane Dosis in Risikoorganen entsprechend der Dosisverordnung geprüft.

Der HI wurde im entsprechenden Zielvolumen TV (target volume), also entweder CTV oder PTV, nach ICRU Report 83 (66) definiert:

$$HI := \frac{D_{2\%}^{TV} - D_{98\%}^{TV}}{D_{MW}^{TV}} \quad (4)$$

$D_{2\%}^{TV}$ bzw. $D_{98\%}^{TV}$ ist der Dosiswert, der von 2% bzw. 98% des TV überschritten wird. D_{MW}^{TV} ist der Mittelwert der Dosis im TV. Der HI ist im Idealfall gleich 0, wenn jedes Voxel im Zielvolumen die gleiche Dosis erhält. Beim Prostatakarzinom wurde $D_{98\%}^{PTV-CTV}$ anstelle von $D_{98\%}^{PTV}$ gewählt.

Der CI innerhalb des jeweiligen Zielvolumens (CI^{CTV} bzw. CI^{PTV}) wurde nach Paddick definiert :

$$CI^{TV} := \frac{TV_{MinD}^2}{V_{MinD} \times V^{TV}} \quad (5)$$

Dabei ist $MinD$ die im Optimierungsmodul nach Tabelle 1 und Tabelle 2 angestrebte Minimaldosis „Minimum dose“ im jeweiligen Zielvolumen. TV_{MinD} bezeichnet das Volumen innerhalb des TV, das zumindest die Dosis $MinD$ erhält, V_{MinD} das entsprechende Volumen innerhalb der Außenkontur und V^{TV} das Volumen des Zielvolumens. Der CI ist im Idealfall gleich 1, wenn das Volumen, das mit der Zieldosis bestrahlt wird, deckungsgleich ist mit dem Zielvolumen.

Bei den Patienten mit Prostatakarzinom wurden für die Risikoorgane die folgenden Dosiswerte und Dosis-Volumen-Werte ermittelt: Die mediane Dosis in Harnblase D_{med}^{HB} , linkem und rechtem Femurkopf D_{med}^{LFK} und D_{med}^{RFK} , Rektum D_{med}^R und die Dosis, die von 2% des posterioren Rektumvolumens überschritten wird $D_{2\%}^{Rpost}$. Weitere Parameter wurden dem QUANTEC Summary entnommen (136). Der Prozentsatz eines Volumens, der weniger als einen spezifizierten Dosiswert erhält: Für das Rektum 70 Gy, 60 Gy, und 50 Gy (V_{70Gy}^R , V_{60Gy}^R , V_{50Gy}^R), für die Harnblase 70 Gy und 65 Gy (V_{70Gy}^{HB} , V_{65Gy}^{HB}). Außerdem wurde die Gesamtzahl an MU aufgezeichnet.

Als weiterer Qualitätsparameter wurde die Bestrahlungszeit für jeden Plan ermittelt. Eine kürzere Bestrahlungszeit erhöht den Patientenkomfort und reduziert die Wahrscheinlichkeit für intrafraktionelle Ungenauigkeit durch Bewegung und ist deshalb vorteilhaft zu werten (80).

3.4. Messungen, Dosimetrie

Zum Nachweis der korrekten technischen Umsetzung der am RTPS erstellten komplexen Bestrahlungspläne auf die Bestrahlungsgeräte wurde eine dosimetrische Planverifikation für jeden Plan durchgeführt (66). Dafür bietet sich die sogenannte Hybridplanverifikation an, z.B. (123,137). Dabei wird der Patientenplan unverändert auf einen Prüfkörper (Phantom) übertragen, in dem die Dosisverteilung mit Einzeldetektoren wie z.B. Ionisationskammern oder Dioden, mit Filmen oder zwei- oder dreidimensionalen Detektoranordnungen gemessen werden kann. Das Maß der Übereinstimmung korrespondierender Werte aus Berechnung und Messung kann als Qualitätsparameter für die technische Umsetzung ausgewertet werden. In der vorliegenden Arbeit wurden zweidimensionale Detektor-Arrays eingesetzt.

Abweichungen der gemessenen Dosisverteilung von der auf diesen Prüfkörper berechneten wurden mit dem sogenannten Gamma-Index nach Low evaluiert (138). Low hatte vorgeschlagen, zwei Vergleichsparameter zu kombinieren: gemessene und berechnete („calculated“) Dosis D_m und D_c und die entsprechenden Ortsvektoren \mathbf{r}_m und \mathbf{r}_c . Als Akzeptanzwerte für die Differenzen setzte er erfahrungsbasiert $\Delta D_M = 3\%$ für die Dosis und $\Delta d_M = 3mm$ für den Abstand. Diese Werte haben sich quasi als Standard etabliert, können aber bei Bedarf angepasst werden. Mit

$$r(\mathbf{r}_m, \mathbf{r}_c) = |\mathbf{r}_c - \mathbf{r}_m| \quad (6)$$

und

$$\delta(\mathbf{r}_m, \mathbf{r}_c) = D_c(\mathbf{r}_c) - D_m(\mathbf{r}_m) \quad (7)$$

wird für alle \mathbf{r}_c der minimale Wert gesucht für

(8)

Alle $\Gamma(\mathbf{r}_m, \mathbf{r}_c) \leq 1$ werden akzeptiert. Abbildung 8 veranschaulicht dies graphisch: Alle Punkte, die innerhalb des definierten Ellipsoids liegen, haben das Kriterium erfüllt.

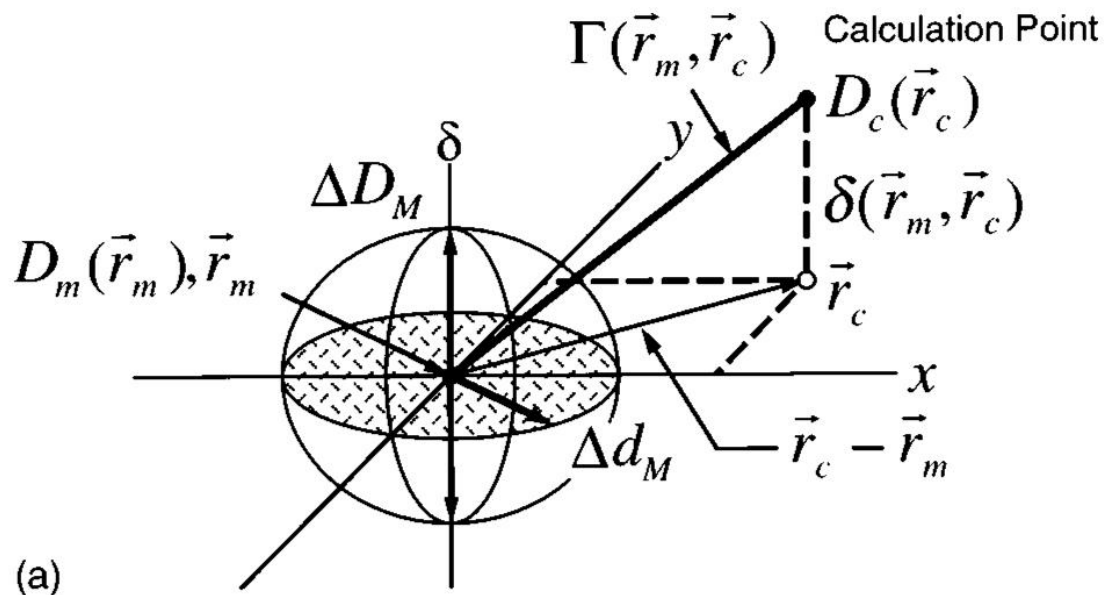


Abbildung 8. Veranschaulichung des Gamma-Kriteriums. Der Ortsraum wird in der x-y-Ebene dargestellt, die zugeordneten Dosiswerte auf der Vertikalachse. Abbildung entnommen aus (138).

Die dosimetrische Planverifikation gilt als erfolgreich, wenn die Anzahl der Messpunkte (Filmpixel oder Detektorsignale), die dieses Kriterium erfüllen, oberhalb eines bestimmten Schwellenwerts liegt, in der Regel 95%. Dieses Verifikationsverfahren hat sich schon bei früheren Untersuchungen in der Abteilung bewährt (62,88,139,140).

Bei den Prostataplänen kam das Kammerarray MatrixxEvolution (IBA, Schwarzenbruck, Deutschland) zum Einsatz, bei dem 1020 Ionisationskammer-Detektoren mit einem Abstand von 7,6 mm in einer Ebene mit 24,6 x 24,6 cm² verbaut sind (Abbildung 9 oben). Das Array wurde in der horizontalen Isozentrumsebene in einem Stapel von wasseräquivalenten Platten aus RW3 – Material (PTW, Freiburg, Deutschland) angeordnet. Das Array wurde mit einem Winkelsensor verbunden, der an der Gantry angebracht war. Alle 200 ms wird der Gantrywinkel und die ermittelte Dosismatrix von der Software OmniPro l'mRT v. 1.7a (ebenfalls IBA) automatisch

aufgezeichnet. In dem Programm ist eine Matrix von Korrekturfaktoren hinterlegt, um die Messwerte auf Winkelabhängigkeit – einschließlich Absorption durch den Bestrahlungstisch – zu korrigieren. Die Summe aller korrigierten Dosismatrizen wurde wie oben dargelegt in OmniPro I'mRT mit der berechneten Dosis verglichen. Der Gammaindex wurde mit einer Dosistoleranz von 3% bezogen auf das Dosismaximum und einem Übereinstimmungsabstand (distance to agreement) von 3 mm ausgewertet.

Die Dosisberechnungen auf das Phantom in beiden RTPS, primäres und sekundäres, wurden mit einem Raster von 1,5 mm in der Messebene durchgeführt. Für die Monte-Carlo-Berechnungen im sekundären System wurde eine statistische Genauigkeit von 0,5% vorgewählt. Die Fläche der Auswertung wurde auf Dosiswerte oberhalb von 10% der Maximaldosis beschränkt, wie von Ezzell et al. empfohlen (141). Der Prozentsatz der Pixel im Auswertungsbereich mit $\gamma \leq 1$ wurde aufgezeichnet.

Die Auflösung mit einem Detektorabstand von 7,6 mm ist zwar ausreichend für die Messungen der Prostata-Pläne, für die Hypophysenadenome mit deutlich kleineren Zielvolumina war eine höhere Ortsauflösung wünschenswert. Die Firma SunNuclear (Sun Nuclear Corporation, Melbourne, FL, USA) konnte für die Leihstellung ihres speziell für kleine Zielvolumina neu entwickelten Arrays SRS MapCheck® gewonnen werden, bei dem 1013 Dioden-Detektoren in nur 2,47 mm Abstand auf $7,7 \times 7,7 \text{ cm}^2$ verteilt sind (Abbildung 9 unten). Die aktive Detektorfläche beträgt jeweils nur $0,48 \times 0,48 \text{ mm}^2$. Die Signale werden mit einer Frequenz von 20 Hz aufgezeichnet. Die korrespondierenden Gantrywinkel werden über die Winkelabhängigkeit der Detektoren analysiert, die in zwei gegeneinander orientierten Feldern angeordnet sind. Daher ist bei diesem Gerät kein Gantrywinkel-Sensor erforderlich.

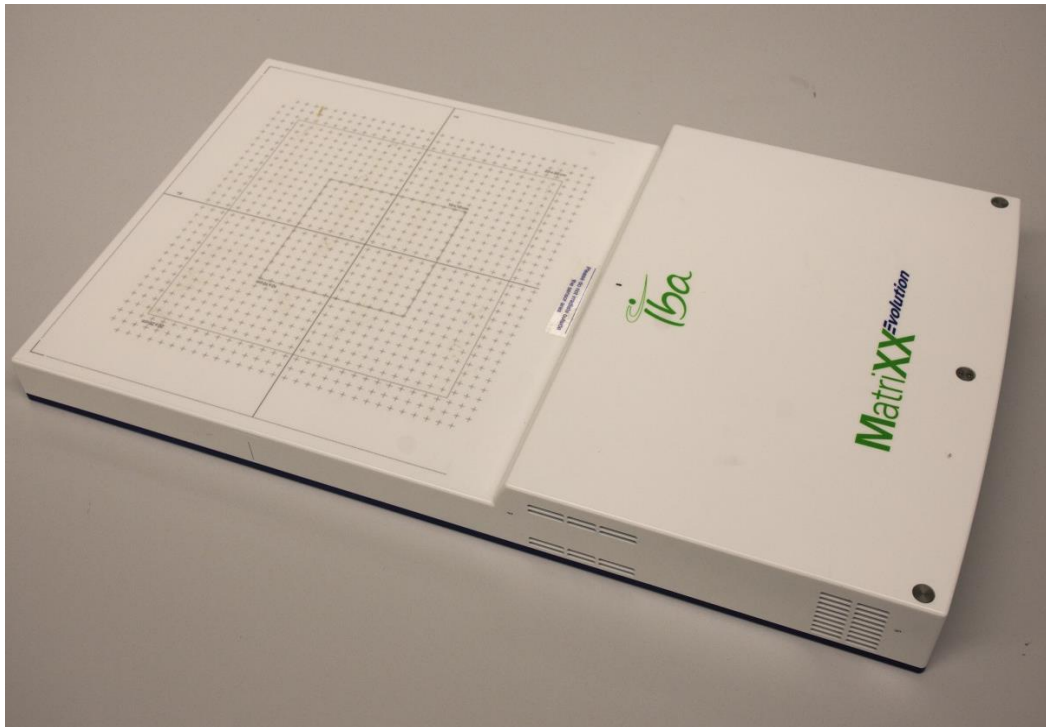


Abbildung 9. Array MatrixxEvolution (oben) und hochauflösendes Array SRS MapCHECK (unten) für die Messung zweidimensionaler Dosisverteilungen

Dieses Array kann in das Phantom StereoPHAN™ – im Prinzip ein geometrisch vereinfachtes Schädelphantom aus PMMA –, das in Abbildung 11 dargestellt ist, eingesetzt werden und mit der Software SNS Patient™, Version 8.1 angesteuert und ausgewertet werden. Im zylindrischen Teil hat das Phantom einen Durchmesser von 152 mm. Das Phantom wurde früher bereits mit anderen modularen Einsätzen für

Filme (142) und Ionisationskammern angeboten. Für die Dosisberechnungen im Planungssystem stellte der Hersteller einen CT-Datensatz zur Verfügung, mit einem Schichtabstand von 1 mm. Nach Herstellerangaben wurde in diesem Datensatz der Außenkontur eine homogene relative Massendichte von 1,2 zugewiesen. Das Array wurde horizontal in der Isozentrumsebene eingerichtet. Die Berechnungen wurden mit einem Rechenraster von 1mm Auflösung durchgeführt. Die Software SNS Patient™ führt vor der Bestrahlung durch eine Anschlussmessungsprozedur. Dabei werden die Sonden mit einer definierten Dosis bestrahlt und so ihr Ansprechvermögen bestimmt. Zur Auswertung werden Korrekturen für eine Verschiebung der gemessenen gegenüber den berechneten Profilen angeboten. Diese wurden akzeptiert, waren aber alle deutlich kleiner als 1 mm. Die Auswertung erfolgte auch hier mit dem Gamma-Index nach Low, die Parameter wurden übereinstimmend denjenigen bei der Auswertung der Prostata-Pläne gewählt.

Während der laufenden Projektphase wurde ein weiteres RTPS beschafft (Monaco V5.1, Elekta), das die Dosisverteilung mit Hilfe eines Monte Carlo – Algorithmus (XVMC) berechnet. Auf diesem Planungssystem wurden alle Pläne für das Prostatakarzinom noch einmal ohne Veränderung nachgerechnet. Auch diese Dosisverteilungen wurden im selben Verfahren mit den Messungen verglichen, um die weitere Verwendung im laufenden Projekt zu bewerten.

Die Dosis in der Peripherie kann mit einem RTPS nicht sinnvoll berechnet werden (30,143,144). In größeren Abständen vom Bestrahlungsfeld wird ihre Genauigkeit bei der Inbetriebnahme auch nicht geprüft. Bei Oncentra lautet die Herstellerempfehlung, dass bis mindestens 6 cm außerhalb des Feldrandes gemessen werden sollte (145). Üblicherweise wird entweder genau dieser Wert verwendet oder er wird nicht wesentlich überschritten. Für größere Abstände existieren also auch keine Messdaten.

Beim Vorgängersystem Helax TMS wurde im Randbereich ab 3 bis 5 cm Abstand ein steiler Dosisabfall gesehen, der dosimetrisch nicht nachvollziehbar war (146). Bei einem anderen kommerziellen RTPS wurden beispielsweise in einem Abstand von 11,3 cm vom Feldrand Abweichungen von bis zu 55% gefunden (147). Messungen zur Ableitung des Sekundärkarzinomrisikos wurden auch neuerdings wieder von Bezak et al. empfohlen (32,148).

Deshalb wurden für die größeren Abstände Messungen mit Ionisationskammern wie bei Dobler et al. (45) vorgesehen. Diese wurden außerhalb des bestrahlten Volumens in einem anthropomorphen Phantom vom Typ Alderson (RSD Inc., Long Beach, CA, USA) mit Ionisationskammern und einem Dosimeter der Firma PTW, Typ Unidos (PTW, Freiburg, Deutschland) durchgeführt. Da das Phantom keine Öffnungen für Ionisationskammern hat, wurden hierfür Ersatzscheiben aus Polyamid gefertigt. Die Positionen der Ionisationskammern in Abständen von 50,5 cm und 65,5 cm vom Isozentrum entsprechen hier etwa dem unteren Ösophagus und der Schilddrüse wie in Abbildung 10 zu sehen ist.

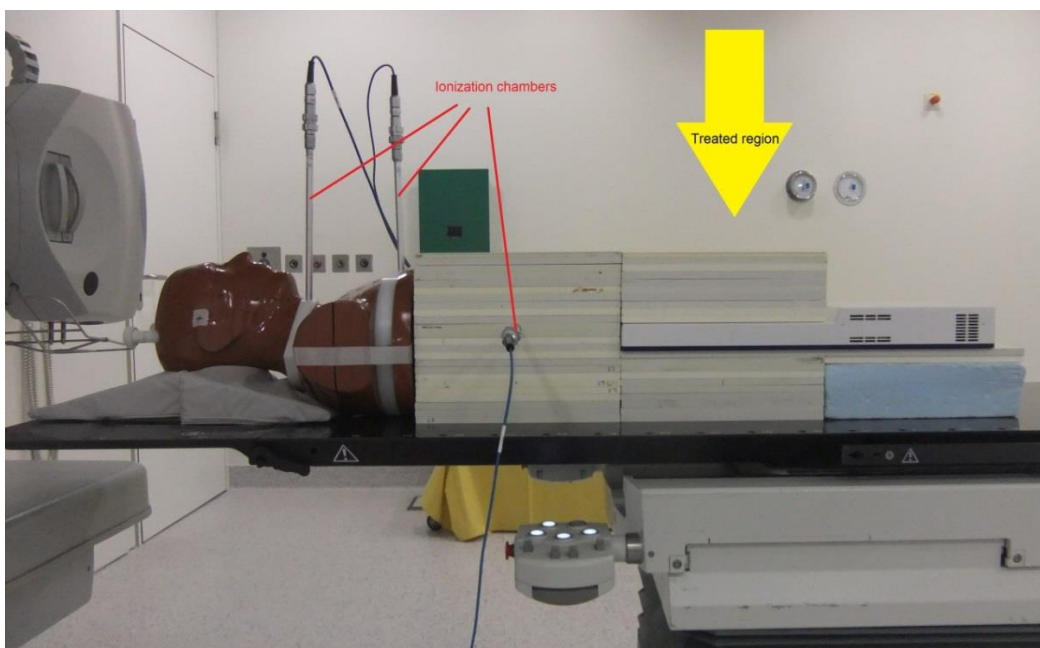


Abbildung 10. Messaufbau bei der Dosimetrie der Prostata-Pläne

Die dort gemessene periphere Dosis wird mit $PD^{\text{Ösoph}}$ und PD^{SD} bezeichnet. Dem Phantomteil mit dem Array und dem anthropomorphen Bereich ist noch ein Stapel von RW3 - Platten zwischengeschaltet, in den eine weitere Ionisationskammer in einem Abstand vom Isozentrum von 31 cm gesteckt wurde, zur Messung eines für den Darm (Jejunum und Colon transversum) repräsentativen Dosiswerts PD^{Darm} . Als Ionisationskammern wurden zwei Kammern von Typ 23332, eine von deren ähnlichem Nachfolgetyp 30016 verwendet, alle mit $0,3 \text{ cm}^3$ Messvolumen, verbunden mit Dosimetern vom Typ Unidos (PTW, Freiburg, Deutschland). Dieser Aufbau erlaubte die simultane Messung der peripheren Dosis (PD) und Verifikation der Dosisverteilung in der behandelten Region beim Prostatakarzinom. Für diese peripheren

Dosismessungen wird sinnvollerweise ein Fehler von 5% angenommen, der statistische Schwankungen, Positionierungsfehler und den Kalibrierungsfehler zusammenfasst, der davon herrührt, dass die Kammern nicht für Streustrahlenqualitäten kalibriert wurden (31).

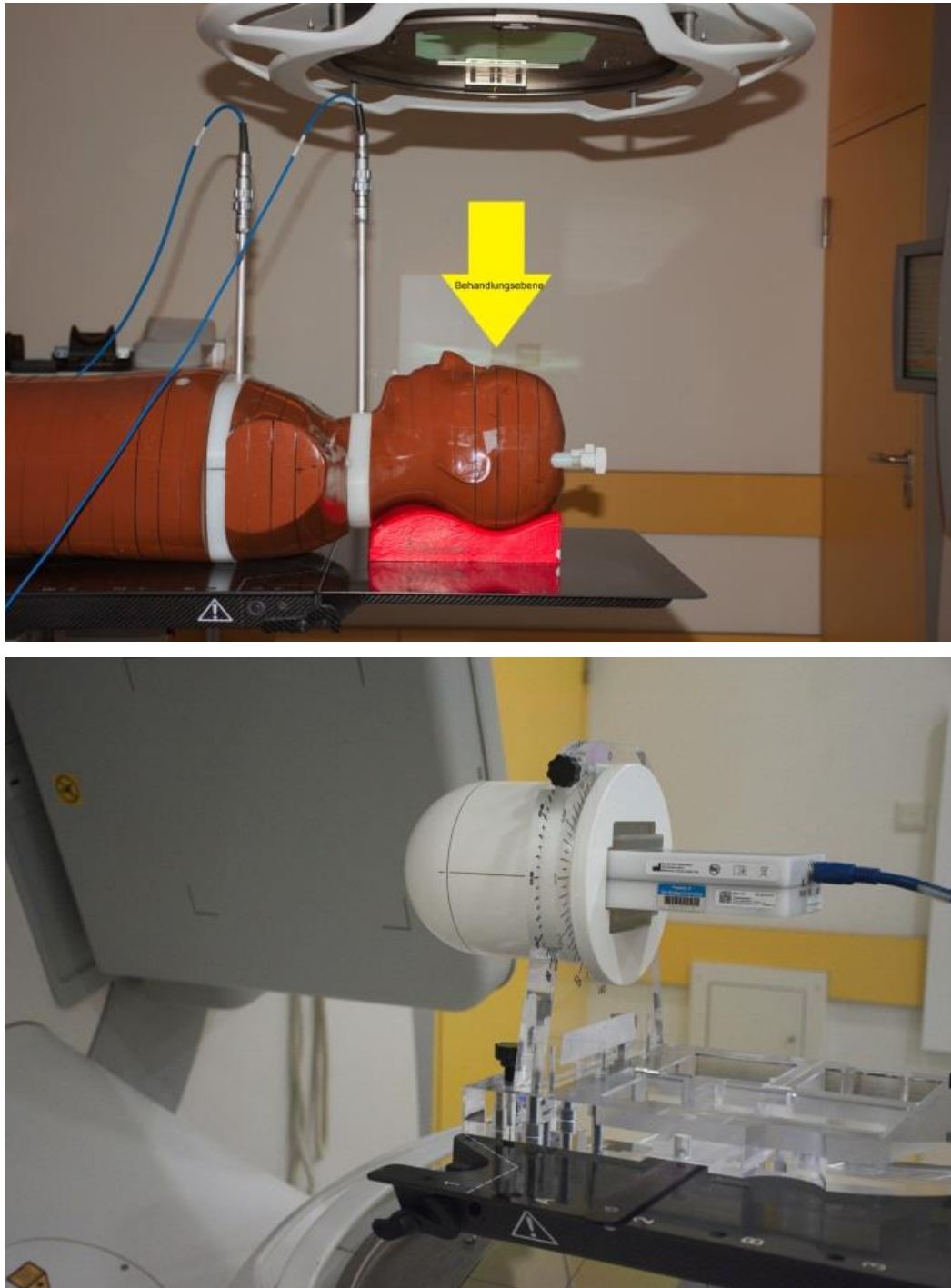


Abbildung 11. Messaufbau zur Ermittlung der peripheren Dosis bei den Hypophysenadenom-Plänen (oben) und für die Planverifikation (unten) mit dem Array aus Abbildung 9 unten.

Für die Messungen der peripheren Dosis und die Planverifikation der Hypophysenadenom-Pläne mussten separate Aufbauten genutzt werden. Abbildung 11 zeigt die beiden Anordnungen. Die beiden Messpunkte (oben) entsprechen den kranialen Messpunkten in Abbildung 10. Die erste Kammer befand sich in einem Abstand von 16,3 cm vom Isozentrum und diente der Ermittlung der peripheren Dosis an der Schilddrüse (PD^{SD}), die zweite im Abstand von 31,3 cm der Ermittlung der Dosis am Ösophagus ($PD^{Ösoph}$). Im Schilddrüsenbereich wurde der oben genannte Kammertyp M23332 mit 0,3 cm³ Messvolumen verwendet, im Thorax kam wegen des deutlich kleineren Messsignals eine Kammer vom Typ M23331 mit einem Messvolumen von 1,0 cm³ zum Einsatz; beide wieder verbunden mit Unidos Dosimetern. Neben der Dosimetrie wurde bei jeder Bestrahlung die Bestrahlungszeit mit einer Stoppuhr ermittelt, beginnend vom Einschalten der Strahlung bis zur Abschaltung nach dem letzten Bestrahlungsfeld.

3.5. Sekundärmalignomrisiko

Die Berechnungen des Sekundärmalignomrisikos beruhen auf den Modellen von Schneider et al. (42). In deren Arbeit wurden die Ergebnisse von Preston et al. (51) aus der Life Span Study der Atombombenüberlebenden von Hiroshima und Nagasaki kombiniert mit den Untersuchungen zum Sekundärkarzinomrisiko von Patienten mit Morbus Hodgkin von Dores et al. (149). Während die erste Gruppe vor allem den Niedrigdosisbereich abdeckt, sind in der zweiten Gruppe Dosisbereiche vertreten, die in der Strahlentherapie vorkommen.

Das Risiko, an einem strahleninduzierten Malignom zu erkranken, kann durch das EAR (excess absolute risk) quantifiziert werden. Es wird ausgedrückt als absolute Differenz der Anzahl an einem Malignom erkrankter Personen nach Strahlenexposition und einer unbestrahlten Kontrollgruppe. Üblicherweise wird es pro 10000 Personen pro Jahr angegeben. Es ist eine Funktion der Dosis d , des Geschlechts s , des Alters bei Exposition e und des erreichten Alters a :

$$EAR(d, s, e, a) = \mu(s, e, a) \times f(d) \quad (9)$$

Im Niedrigdosisbereich außerhalb des bestrahlten Volumens sind die im RTPS berechneten Dosiswerte unzuverlässig (16,30) oder liegen wegen fehlender CT-Daten gar nicht vor. Preston hat gezeigt, dass für diese Punkte im Niedrigdosisbereich bis zu einer Gesamtdosis von etwa 2 Gy das einfache lineare Dosis-Wirkungs-Modell

anwendbar ist. Dies wurde auch in einer neueren Arbeit über Sekundärkarzinome nach Strahlentherapie des Prostatakarzinoms bestätigt (32):

$$EAR^{org} = \beta_{EAR} \times D \times \mu(e, a) \quad (10)$$

Die Faktoren β_{EAR} für periphere Organe sind primär Prestons Arbeit entnommen. Sie beschreiben die Steigung pro 10000 Personen pro Jahr und Gy. Da sie sich dort auf die japanische Bevölkerung beziehen, wurden sie bei Schneider (42) auf die Risiken für westliche Bevölkerung (United Kingdom UK Population) umgerechnet und dort für die geschlechtsgemittelten und geschlechtsunabhängigen Werte angegeben. Preston gibt für einige Organe geschlechtsspezifische Werte für (japanische) Männer an. Diese wurden mittels der bei Schneider angegebenen Korrekturen für die Berechnungen beim Prostatakarzinom in der vorliegenden Arbeit selbst für westliche Bevölkerung umgerechnet und sind in Tabelle 3 angegeben. Bei den Plänen für das Hypophysenadenom wurden ausschließlich die geschlechtsgemittelten Werte verwendet. Die gemessenen Punktdosiswerte wurden für die Berechnungen mit dem linearen Dosis-Wirkungs-Modell bei peripheren Organen als repräsentativ für das gesamte Organ angesetzt (85).

<i>Risikoorgan</i>	<i>β_{EAR} (Japan)</i>	<i>Korrekturfaktor</i>	<i>β_{EAR} (westl. Bevölkerung)</i>
Schilddrüse	0,5	0,35	0,2
Colon	13	0,92	12
Harnblase	3,8	1,2	4,6

Tabelle 3. Umrechnung der bei Preston et al. (51) angegebenen β_{EAR} für japanische Männer auf das Risiko bei Männern westlicher Bevölkerung nach Schneider et al. (42)

Der Faktor $\mu(e, a)$ dient der Korrektur für verschiedene Lebensalter (e : Alter bei Bestrahlung (exposition), a : erreichtes Alter (attained age)). Die bei Schneider angegebenen Risiken sind alle auf $e = 30$ Jahre und $a = 70$ Jahre bezogen:

$$\mu(e, a) = \exp(\gamma_e(e - 30) + \gamma_a \ln(\frac{a}{70})) \quad (11)$$

Die Parameter γ_e und γ_a wurden von Preston et al. (51) hergeleitet und auch von Schneider angegeben und werden in Tabelle 4 aufgelistet. Für das Rektum hat Schneider in einem Kommentar zum Artikel Korrekturen angemerkt, die hier übernommen wurden (150). Für den Ösophagus wurde keine Altersabhängigkeit gefunden. Das Risiko für Frauen war etwas höher als für Männer, aber nicht statistisch signifikant (51). Für das Schilddrüsenkarzinom stellt Preston eine lineare Dosis-Reaktion fest; Frauen haben ein höheres Risiko, aber ebenfalls statistisch nicht signifikant (51). Für das Rektum wurde ein geschlechtsunabhängiges Risiko angegeben.

Bei den Männern mit Prostatakarzinom wurden die Berechnungen mit $e = 60$ Jahre und $a = 80$ Jahre durchgeführt, was auch von Murray et al. (50) als repräsentativ verwendet wurde. Bei den Patienten mit Hypophysenadenom wurde $e = 35$ Jahre eingesetzt. Dies liegt nahe beim mittleren Erkrankungsalter, das bei Yamanaka et al. mit 37 Jahre angegeben wird (151) und entspricht dem mittleren Alter minus eine Standardabweichung bei Jiang et al. (152). Das erreichte Alter wurde mit $a = 70$ Jahre angesetzt.

Das RTPS erlaubt den Export von Dosis-Volumen-Dateien im Textformat, Anlage 2 zeigt ein Beispiel. Im bestrahlten Volumen kann daraus mit Hilfe der bei Schneider (42) angegebenen Tabellen für jedes Organ mit dem Volumen V_T das EAR berechnet werden. Abschätzungen mit Hilfe von Dosis-Volumen-Histogrammen wurden auch früher bei anderen Methoden empfohlen (34).

$$EAR^{org} = \frac{1}{V_T} \sum_i V(D_i) \times \beta_{EAR} \times RED(D_i) \times \mu(e, a) \quad (12)$$

Die Summe wird über alle Voxel i des Organs mit Dosis D_i ausgeführt.

<i>Risikoorgan</i>	β_{EAR}	<i>mechanistisches</i>	<i>Modell</i>	<i>lin.-exponentielles</i>	<i>Plateau-</i>	γ_e	γ_a
		α	R	<i>Modell</i>	<i>Modell</i>		
				α mit $R=0$	α mit $R = 1$		
Harnblase	4,6*	0,219	0,06	0,213	0,633	-0,024	2,38
Rektum	0,73	0,033	0,56	0,031	0,065	-0,056	6,9
Hirn	0,7	0,018	0,93	0,009	0,021	-0,024	2,38
Schilddrüse	0,4 0,2*	-	-	-	-	-0,046	0,6
Ösophagus	3,2	-	-	-	-	-	-
Colon	13*	0,001	0,99	0,001	0,001	-0,056	6,9
Weichteil	0,60 3,30 0,35	0,060 0,040 0,093	0,5 0,1 1			-0,013	-0,56
Knochen	0,20 1,7 0,10	0,067 0,019 0,010	0,5 0,1 1			-0,013	-0,56

Tabelle 4. Anfängliche Steigung β_{EAR} , Koeffizienten α nach dem linearquadratischen Modell, und modifizierende Parameter für die Alterskorrektur der EAR-Berechnung (42,51).

* Werte nur für Männer gültig; die anderen β_{EAR} sind geschlechtsunabhängig oder geschlechtsgemittelt. Im Sarkommodell (Werte unterhalb der Doppellinie) sind β_{EAR} und α abhängig von der angenommenen Repopulierung.

Das auf diese Weise berechnete EAR gilt nur für die angegebenen Altersstufen e und a . Die Frage, wie sich die Risiken der untersuchten Bestrahlungstechniken für andere Altersstufen zueinander verhalten, kann daraus abgeleitet und beantwortet werden (41). Denn für zwei Planvarianten A und B gilt:

$$\begin{aligned} \frac{EAR_A^{org}}{EAR_B^{org}} &= \frac{\frac{1}{V_T} \sum_i V_A(D_i) \times \beta_{EAR} \times RED(D_i) \times \mu(e, a)}{\frac{1}{V_T} \sum_i V_B(D_i) \times \beta_{EAR} \times RED(D_i) \times \mu(e, a)} \\ &= \frac{\frac{1}{V_T} \sum_i V_A(D_i) \times RED(D_i)}{\frac{1}{V_T} \sum_i V_B(D_i) \times RED(D_i)} = \frac{OED_A}{OED_B} \end{aligned} \quad (13)$$

OED wird als organäquivalente Dosis (Organ equivalent dose) bezeichnet. Der altersabhängige Anteil fällt bei der Verhältnisbildung weg. Das Sekundärkarzinomrisiko ist proportional zur OED . Für jede inhomogene Dosisverteilung in einem Organ kann die OED als die Dosis in Gy interpretiert werden, die bei homogener Verteilung im Organ das gleiche Risiko verursachen würde. Im Niedrigdosisbereich entspricht sie in sehr guter Näherung der mittleren Organdosis (37).

Der dosisabhängige Faktor, die risikoäquivalente Dosis - auch als Dosis-Reaktions-Beziehung (englisch: dose response relationship) bezeichnet - RED (risk equivalent dose) (41) wurde von Schneider et al. in verschiedenen Modellen zum Sekundärkarzinomrisiko an die Ergebnisse der beiden oben genannten Studien von Preston et al. (51) und Dores et al. (149) angepasst:

- Das mechanistische Modell berücksichtigt Zellabtötung und Erholungseffekte durch fraktionierte Bestrahlung.
- Das linear-exponentielle Modell (auch: bell-shaped model) vernachlässigt Repopulierung oder Reparatur zwischen den Fraktionen.
- Das Plateau-Modell nimmt vollständige Reparatur zwischen den Fraktionen an.

Das mechanistische Modell hat die Form:

$$RED(D) = \frac{e^{-\alpha'D}}{\alpha'R} (1 - 2R + R^2 e^{\alpha'D} - (1 - R)^2 e^{\frac{\alpha'R}{1-R}D}) \quad (14)$$

Dabei wird ein fraktioniertes Behandlungsschema angenommen mit Einzelfractionen der Dosis d bis zu einer Gesamtdosis D . α' wurde über das linearquadratische Modell der Strahlenbiologie definiert, mit

$$\alpha' = \alpha + \beta d \quad (15)$$

und $\frac{\alpha}{\beta} = 3 \text{ Gy}$ für alle Gewebearten. Die Werte für α sind in Tabelle 4 angegeben.

R ist der Repopulierungs- und Reparaturparameter. Er ist 0 für fehlende und 1 für vollständige Repopulierung oder Reparatur. Für das mechanistische Modell sind die Werte ebenfalls in Tabelle 4 angegeben. Das linear-exponentielle Modell erhält man aus dem mechanistischen Modell im Grenzwert R gegen 0:

$$RED(D) = D e^{-\alpha'D} \quad (16)$$

Im Grenzwert R gegen 1 wird das Plateaumodell beschrieben:

$$RED(D) = (1 - e^{-\alpha'D}) / \alpha' \quad (17)$$

Die letzten beiden Modelle werden damit aus dem ersten als Spezialfälle abgeleitet. Die Autoren betonen, dass die Kenntnisse über die genauen Dosis-Wirkungs-Beziehungen im betrachteten Dosisbereich immer noch sehr gering sind, wie auch aus neueren Arbeiten hervorgeht (153,154). Kein Modell konnte für alle Organe erfolgreich die Daten der zugrunde liegenden Studien (51,149) abbilden. Berrington de Gonzalez et al. kamen in ihrer Übersichtsarbeit zu verschiedenen Sekundärkarzinomen sogar zu dem Schluss, dass es keinen eindeutigen Nachweis für eine nicht-lineare

Dosisreaktion gebe, ausgenommen das Schilddrüsenkarzinom (36). Sie beziehen sich dabei auf Bhatti et al. (155), die bei Personen, die jünger als 21 Jahre sind feststellten, dass das Risiko für ein Sekundärkarzinom bei steigender Dosis wieder abfällt.

Dasu et al. bemerkten, dass es nach klinischen Erfahrungen zwei Gruppen von Verläufen gibt (156): Das Risiko steigt mit der Dosis auf einen Maximalwert an und fällt bei höheren Dosiswerten wieder ab oder ein Anwachsen auf einen Plateauwert. Ein lineares Verhalten wird bei ihnen nicht erwähnt. Wegen dieser Unsicherheiten werden in der vorliegenden Arbeit alle drei Modelle ausgewertet.

Zur Berechnung des Risikos für sekundäre Knochen- und Weichteilsarkome gibt Schneider eine Erweiterung des mechanistischen Modells an, die für beide untersuchten Personengruppen angewendet wurde.

$$RED(D) = \frac{e^{-\alpha'D}}{\alpha'R} \left(1 - 2R + R^2 e^{\alpha'D} - (1-R)^2 e^{\frac{\alpha'R}{1-R}D} - \alpha'RD \right) \quad (18)$$

Für die Betrachtungen zu statistisch signifikanten Unterschieden wurde ein mittlerer Repopulierungs- und Reparaturreffekt zugrunde gelegt mit $R = 0,5$. Die zugehörigen Werte für α und β_{EAR} sind in Tabelle 4 außerdem auch für niedrige bzw. hohe Repopulierungs- und Reparaturreffekte mit $R = 0,1$ bzw. $R = 1,0$ angegeben. Für den Grenzwert R gegen 1 lässt sich diese Gleichung vereinfachen zu

$$RED(D) = (1 - e^{-\alpha'D}) / \alpha' - D e^{-\alpha'D} \quad (19)$$

Das Programm *ear* zur Berechnung des Sekundärmalignomrisikos (Version 1.0.0d) aus den Dosis-Volumen-Daten der einzelnen Pläne wurde von Rainer Löscher (OTH Regensburg) in Zusammenarbeit mit der Klinik für Strahlentherapie des UKR entwickelt und in Java geschrieben. In früheren Versionen wurde es schon bei anderen Entitäten zur Berechnung des Sekundärkarzinomrisikos eingesetzt (45,46,157). Für die vorliegende Arbeit wurde erstmalig die Funktionalität zur Berechnung des Sekundärsarkomrisikos implementiert. Die Dosis-Volumen-Daten werden als Text-

Dateien aus dem Therapieplanungssystem exportiert und in *ear* eingelesen. Für die Berechnungen des Sekundärsarkomrisikos $RED(D)$ im Grenzwert R gegen 1 wurde die obenstehende vereinfachte Gleichung (19) in einer noch unnummerierten Folgeversion des Programms *ear* verwendet.

Bisher ist das Programm nur auf die aus den Planungssystemen Oncentra® und Monaco® exportierten Datendateien ausgelegt. Die Parameter, die in den obigen Formeln erläutert wurden, werden in einer separaten Textdatei zur Verfügung gestellt (158) und sind einfach editierbar. Die Ausgabe der berechneten Werte erfolgt unter Verwendung einer Excel-Dateivorlage.

3.6. Statistik

Als Nullhypothese wurde zugrunde gelegt, dass die Mittelwerte der untersuchten Größen über alle Patienten für beide Betriebsarten gleich sind. Die Alternativhypothese ist: Der Mittelwert des untersuchten Parameters, z.B. das Sekundärmalignomrisiko in der Peripherie, unterscheidet sich in der Betriebsart FFF von demjenigen der Betriebsart FB.

Die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art sollte kleiner als 5% sein ($\alpha = 0,05$). Unterschiede, die größer als eine Standardabweichung bei einem Parameter innerhalb einer Gruppe sind, wurden als klinisch relevant betrachtet. Der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben wurde als geeignet ausgewählt, da die Vergleichspläne immer auf den identischen CT-Datensatz eines Patienten gerechnet wurden.

Primär wurden die Gruppen der FB - mit den FFF - Plänen verglichen. Da in der Regel mehrere Parameter paarweise verglichen wurden, wurde die Bonferroni-Holm – Korrektur für multiple Vergleiche zur Kontrolle der maximalen versuchsbezogenen Irrtumswahrscheinlichkeit angewendet (159–161). Gegenüber der reinen Bonferroni-Korrektur, bei der im Prinzip der Fehler 1. Art auf n untersuchte Nullhypothesen gleichmäßig aufgeteilt wird, werden bei der Holm-Korrektur die erzielten p -Werte berücksichtigt. α/n wird dann nicht mehr als Alphafehler für alle Nullhypothesen angewendet, sondern nur noch für die erste; dabei werden alle n Hypothesen nach den p -Werten sortiert in aufsteigender Reihenfolge. Alle Hypothesen n_m mit $1 \leq m \leq n$ werden verworfen, solange gilt

$$p_m \leq \frac{\alpha}{n + 1 - m} = p_m^* \quad (20)$$

In diese Korrektur wurden folgende Parameter einbezogen: HI , CI^{PTV} , Bestrahlungszeit DT , und die Summe der aus den Plandaten bzw. den peripheren Dosiswerten errechneten EAR (EAR_{ges}^{Plan} , EAR_{ges}^{PD}). Demnach war $n = 5$. Die entsprechenden Signifikanzniveaus zeigt Tabelle 5 für $\alpha = 0,05$.

i	p_i^*
1	0,0100
2	0,0125
3	0,0167
4	0,0250
5	0,0500

Tabelle 5. Signifikanzniveaus für n = 5 Parameter bei der Bonferroni-Holm - Korrektur

Eine Power-Analyse bezüglich der Stichprobengröße wurde mit dem Program G*Power, Version 3.1.9.2 durchgeführt (162–164). Um Unterschiede zu erkennen, die größer als eine Standardabweichung vom Mittelwert in einer Gruppe sind, wurde eine Effektgröße von $dz = 1$ zugrunde gelegt. Mit dem minimalen Signifikanzniveau von 0,01 aus der Bonferroni-Holm – Korrektur erhält man für den Fall der Normalverteilung eine Stichprobengröße von 16. Abbildung 12 zeigt den Zusammenhang zwischen Stichprobengröße und Power. Für die Analyse der Signifikanz mit Bonferroni-Holm – Korrektur wurden beide Patientengruppen – Prostatakarzinom und Hypophysenadenom – zusammengefasst mit einer Gesamtstichprobengröße von 21.

Da die beiden Patientengruppen unterschiedliche Vorgaben hatten, wurden alle Parameter für diese Zusammenfassung auf den Wert für FB bezogen (183). Deren Mittelwert wurde auf 100% gesetzt; die Einzelwerte für FB und FFF wurden entsprechend in Prozent des FB-Mittelwertes ausgedrückt.

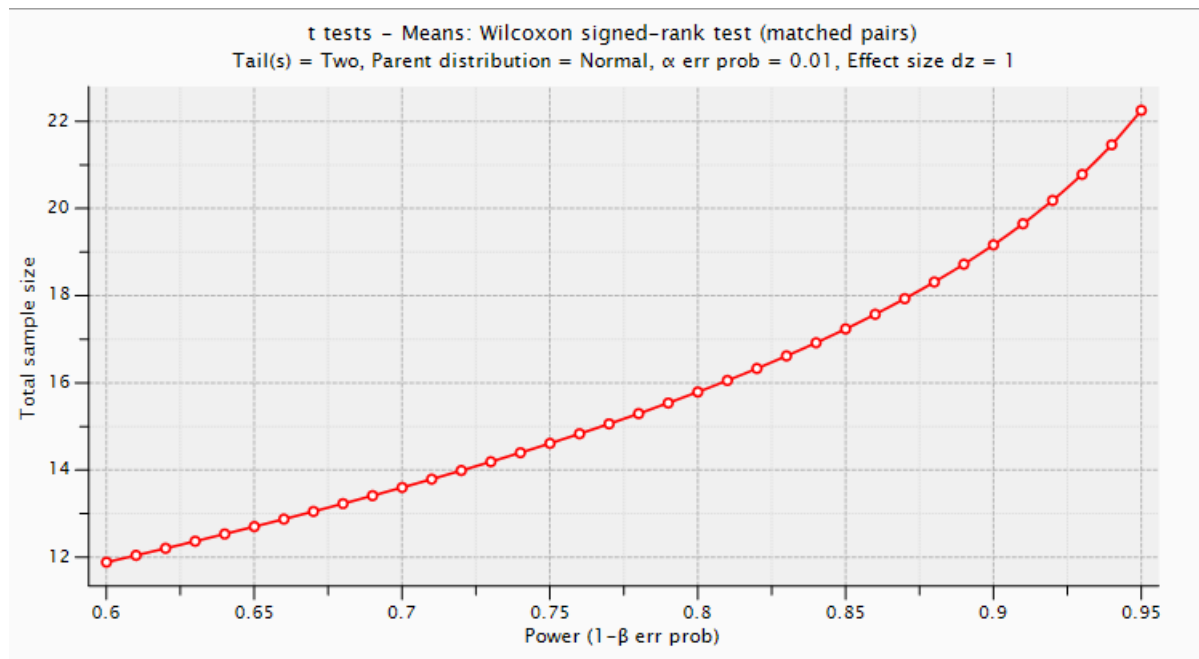


Abbildung 12. Power-Analyse mit G*Power zur Darstellung der Stichprobengröße in Abhängigkeit von der Power bei Normalverteilung.

Sekundär – ohne Korrektur für multiple Vergleiche - wurde die Bestrahlungstechnik IMRT mit der VMAT verglichen. Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha = 0,05$ zur Kontrolle der individuellen Irrtumswahrscheinlichkeit (165) festgelegt. Für die statistischen Auswertungen kam das Programm IBM® SPSS® Statistics 23 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) zum Einsatz.

4. Ergebnisse

4.1. Planqualität und Effizienz

4.1.1. Prostatakarzinom

Bei allen Plänen wurden die Anforderungen eingehalten, die in der Dosisverschreibung formuliert worden waren, insbesondere die Vorgaben für die Risikoorgane. Eine Übersicht der ausgewerteten Parameter liefert Tabelle 6. Homogenitäts- und Konformitätsindizes in den Zielvolumenbereichen waren im Wesentlichen vorteilhaft für FFF im Vergleich zu FB, oder statistisch nicht signifikant verschieden wie Abbildung 13 und Abbildung 14 zeigen. VMAT war hier der IMRT überlegen ($p < 0,05$). Der Homogenitätsindex ist gut 10% verbessert, der Konformitätsindex im CTV um 6 bis 8%, im PTV um 10% bei FFF und 30% bei FB.

Die mittlere Dosis im CTV ist in allen vier Gruppen sehr ähnlich. Der Parameter für die minimale Dosis im PTV ($D_{98\%}^{\text{PTV-CTV}}$) lag in allen vier Plangruppen nahe beieinander. Es gab keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zwischen IMRT und VMAT. Die OAR-Dosiswerte waren in der IMRT geringfügig vorteilhaft bei FFF, die Volumenanteile oberhalb vorgegebener Dosissschwellen im Rektum teilweise vorteilhaft bei FB. Die Volumendaten, die nach dem QUANTEC Summary (136) ausgewertet wurden, zeigen als generelles Ergebnis, dass in keinem einzigen Plan der vorgegebene maximale Prozentsatz eines Volumens ausgereizt wurde; das heißt, es blieb $V_{70\text{Gy}}^R < 20\%$, $V_{60\text{Gy}}^R < 35\%$, $V_{50\text{Gy}}^R < 50\%$, $V_{70\text{Gy}}^{HB} < 35\%$ und $V_{65\text{Gy}}^{HB} < 35\%$. Die Mittelwerte blieben deutlich darunter, wie Tabelle 6 zeigt. Obwohl sich Vergleichswerte zwischen FB und FFF mit $p < 0,05$ signifikant unterscheiden, sind sie im Mittelwert kleiner als 2% des Organvolumens. Die Unterschiede bei den OAR – Dosiswerten werden im Rahmen ihres Einflusses auf das Sekundärkarzinomrisiko ausgewertet, das in Kapitel 4.2 abgehandelt wird. Anschaulich demonstriert Abbildung 15 die Dosisverteilungen für einen repräsentativen Patienten anhand eines Dosis-Volumen-Histogramms.

		<i>IMRT-FB</i>	<i>IMRT-FFF</i>	<i>VMAT-FB</i>	<i>VMAT-FFF</i>
CTV	<i>HI</i> in %	8.6 ± 2.9	8.3 ± 1.4	7.3 ± 2.0	7.5 ± 2.0
	<i>CI^{CTV}</i>	0.77 ± 0.06	0.81 ± 0.03	0.83 ± 0.04	0.86 ± 0.03
	<i>D_{MW}^{CTV}</i> in Gy	72.2 ± 0.2	72.4 ± 0.3	72.4 ± 0.3	72.8 ± 0.1
PTV	<i>CI^{PTV}</i>	0.64 ± 0.07	0.76 ± 0.09	0.85 ± 0.06	0.84 ± 0.06
	<i>D_{98%}^{PTV-CTV}</i> in Gy	58.9 ± 1.4	59.1 ± 1.1	58.2 ± 1.3	58.7 ± 1.4
OAR	<i>D_{med}^{HB}</i> in Gy	41.1 ± 12.1	37.1 ± 11.4	32.4 ± 11.0	32.4 ± 11.2
	<i>D_{med}^{LFK}</i> in Gy	25.7 ± 5.0	23.4 ± 4.4	24.2 ± 5.4	23.7 ± 4.8
	<i>D_{med}^{rFK}</i> in Gy	25.8 ± 4.7	23.7 ± 4.9	25.7 ± 4.6	25.4 ± 4.6
	<i>D_{med}^R</i> in Gy	44.1 ± 1.7	41.6 ± 2.6	38.7 ± 3.5	39.1 ± 3.7
	<i>D_{2%}^{Rpost}</i> in Gy	50.0 ± 1.1	48.9 ± 0.8	48.0 ± 1.1	48.4 ± 0.8
	<i>PD^{Darm}</i> in mGy	3.6 ± 0.4	3.0 ± 0.3	3.4 ± 0.4	2.5 ± 0.4
	<i>PD^{Ösoph}</i> in mGy	1.5 ± 0.1	1.3 ± 0.1	1.1 ± 0.1	0.7 ± 0.1
	<i>PD^{SD}</i> in mGy	1.3 ± 0.1	1.1 ± 0.2	1.2 ± 0.1	0.6 ± 0.1
	<i>V_{70Gy}^R</i> in %	1.8 ± 2.7	2.7 ± 3.2	3.0 ± 2.3	2.7 ± 3.2
	<i>V_{60Gy}^R</i> in %	14.1 ± 6.8	15.6 ± 6.8	15.9 ± 6.0	16.0 ± 6.2
	<i>V_{50Gy}^R</i> in %	29.7 ± 6.7	28.5 ± 7.5	27.2 ± 7.0	27.7 ± 6.7
	<i>V_{70Gy}^{HB}</i> in %	7.3 ± 4.4	7.1 ± 4.4	7.3 ± 4.3	8.1 ± 4.5
	<i>V_{65Gy}^{HB}</i> in %	15.1 ± 6.5	13.4 ± 6.2	12.6 ± 5.9	13.3 ± 5.9
Effizienz	MU	439 ± 23	513 ± 42	515 ± 57	566 ± 33
	DT in s	294 ± 21	276 ± 29	84 ± 2	77 ± 3

Tabelle 6. Homogenitätsindex HI und Konformitätsindex CI, Dosis-Volumen-Statistik-Werte, Monitoreinheiten MU und Bestrahlungszeiten: jeweils Mittelwert und Standardabweichung der Pläne für Patienten mit Prostatakarzinom.

Die periphere Dosis war in allen drei Messpunkten niedriger bei FFF als bei FB. Auch diese Unterschiede werden in ihrer Auswirkung auf das Sekundärkarzinomrisiko in Kapitel 4.2 noch näher untersucht. Die Bestrahlungszeiten für FB und FFF waren vergleichbar, für FFF generell trotz höherer MU etwas kürzer. Bei VMAT sind die Bestrahlungszeiten auf weniger als ein Drittel der IMRT – Werte verkürzt, wobei in beiden Betriebsarten etwas mehr MU benötigt werden. In den betrachteten OAR und peripheren Messpunkten war die Dosis bei VMAT entweder etwas niedriger oder nicht signifikant verschieden von der IMRT.

Die mediane Dosis in den Femurköpfen D_{med}^{LFK} und D_{med}^{rFK} lag in den vier Plangruppen dicht beieinander und blieb etwa auf der Hälfte der in Tabelle 1 angegebenen Dosis. Deshalb wurden diese Werte wie bei Kjær-Kristoffersen et al. nicht weiter untersucht (73).

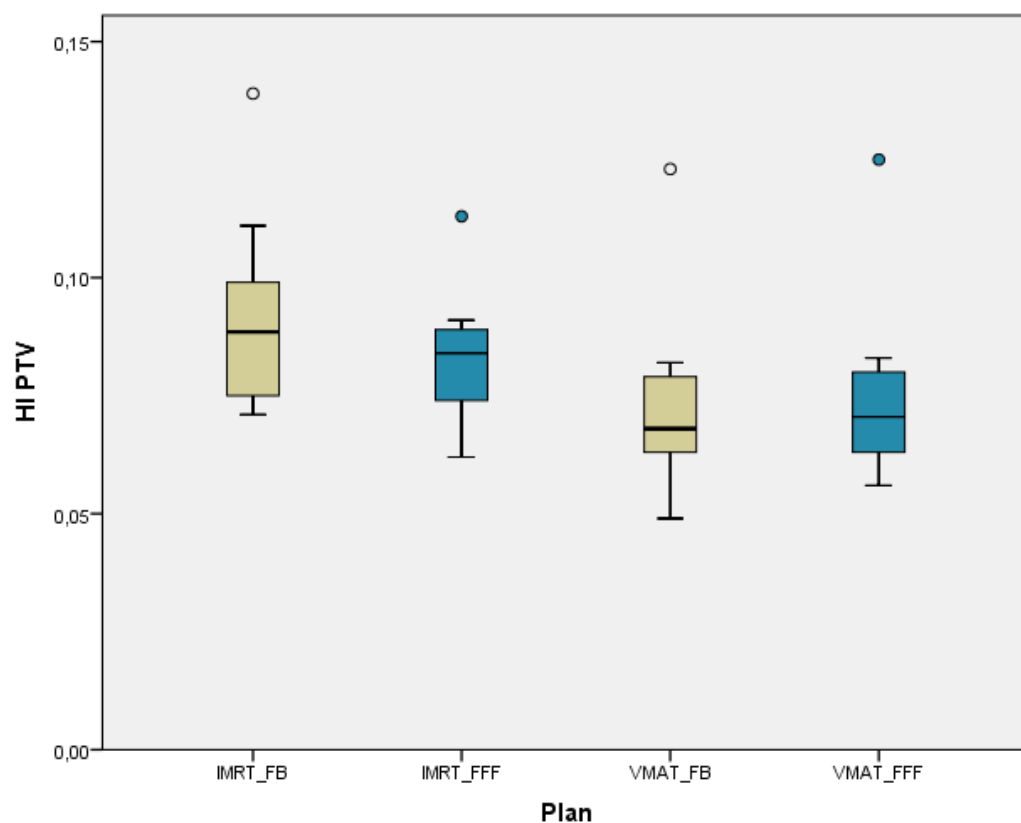


Abbildung 13. Homogenitätsindex HI für die verschiedenen Planvarianten beim Prostatakarzinom. Für diesen und alle weiteren dargestellten Boxplots gilt: Die Boxen bilden die inneren Quartilen ab, die Fehlerbalken die äußeren. Der horizontale Strich in der Box markiert den Median, von dem Kreise und Sternchen als Ausreißerwerte bzw. Extremwerte ausgenommen sind.

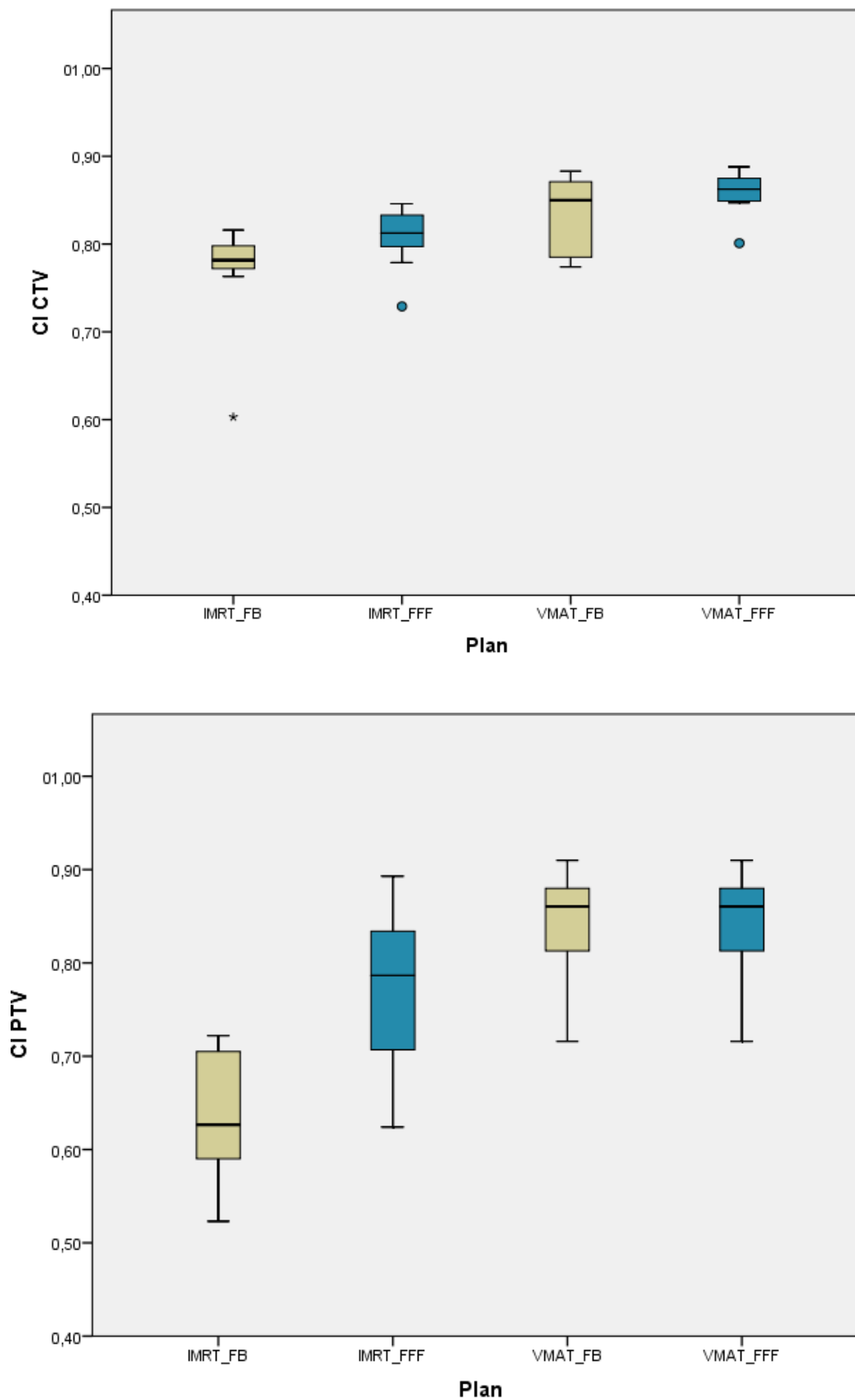


Abbildung 14. Konformitätsindex CI für die verschiedenen Planvarianten beim Prostatakarzinom im CTV (oben) und PTV (unten).

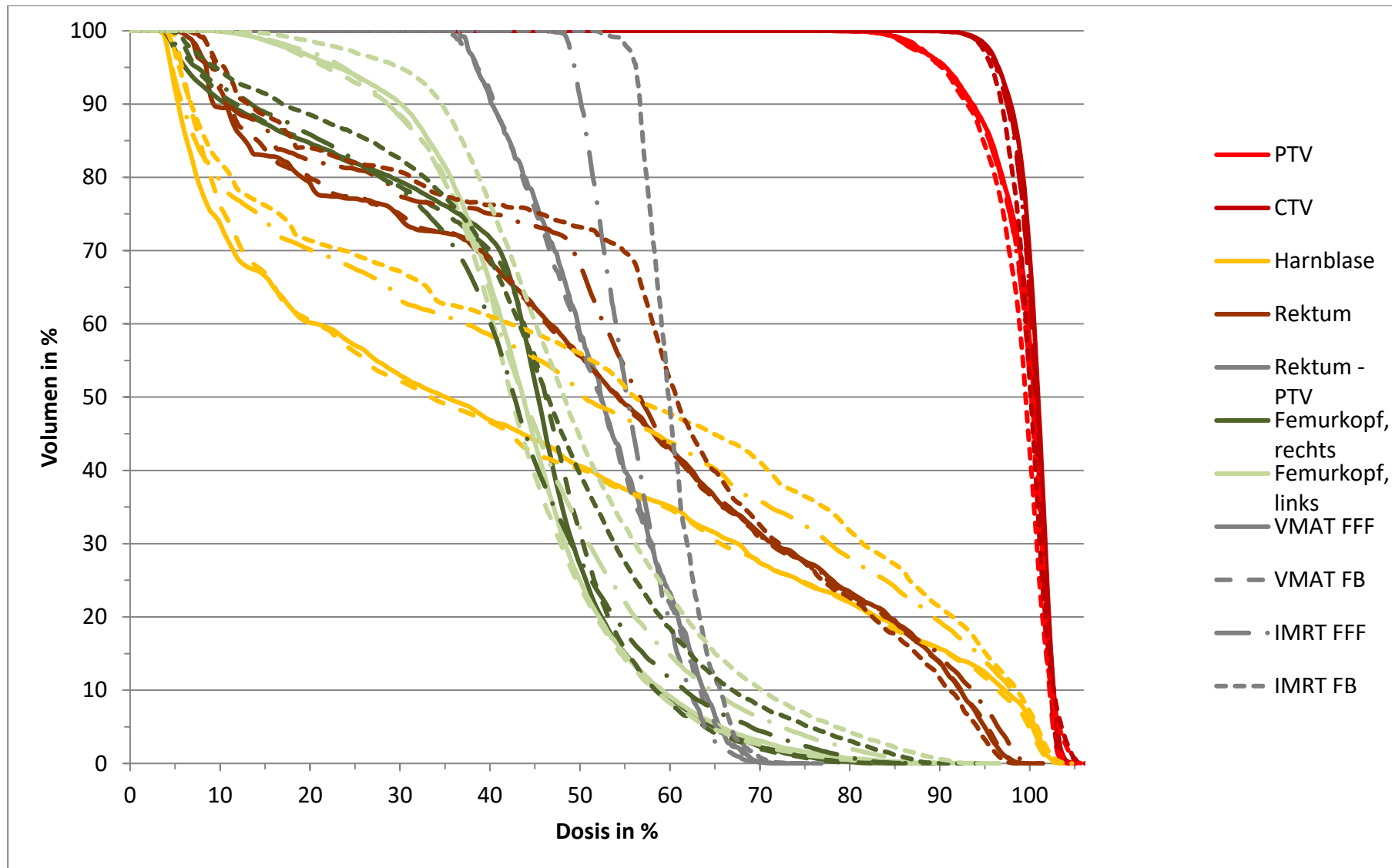


Abbildung 15. Dosis-Volumen-Histogramm für einen repräsentativen Patienten mit Prostatakarzinom

4.1.2. Hypophysenadenom

Beinahe alle Pläne erreichten nach der Optimierung eine mittlere Dosis im PTV entsprechend der Dosisverordnung zwischen 49,6 Gy und 51,2 Gy. Nur ein koplanarer Plan (VMAT FB) blieb 0,2 Gy unter dem Minimalwert. Die Dosis-Volumen-Vorgaben wurden mit geringen Ausnahmen eingehalten. Einzig die Vorgabe für die Maximaldosis im Chiasma wurde in den meisten Fällen leicht überschritten, da dieses auch Teil des Zielvolumens war. Der Maximalwert aller $D_{2\%}^{Chiasma}$ lag 1,7% über dem in Tabelle 2 angegebenen Zielwert von 50,0 Gy. Eine Übersicht über Mittelwerte und Standardabweichung der verschiedenen Planvarianten für die Planqualitätsparameter und Dosis-Volumen-Daten bietet Tabelle 7 am Ende des Unterkapitels.

Homogenitäts- und Konformitätsindizes waren praktisch gleichwertig für FB und FFF. Der Homogenitätsindex ist äquivalent für die klassischen Zwei-Felder- und Drei-Felder-Techniken und die IMRT-Pläne, aber deutlich besser für alle VMAT-Pläne. Der Konformitätsindex ist erwartungsgemäß am schlechtesten bei der Zwei-Felder-Technik, gleichwertig auf einem Level für alle IMRT-Varianten und dem gegenüber etwa 10% verbessert bei allen VMAT-Plänen wie Abbildung 16 zeigt.

Die nicht-koplanaren Felder brachten zum einen keinen Vorteil beim Homogenitäts- und Konformitätsindex oder der Belastung der Risikostrukturen, was die Einhaltung der Dosis-Volumen-Zielvorgaben betrifft; zum anderen war die PD bei ersten Stichproben für die nicht-koplanaren Pläne um ein bis zwei Größenordnungen höher als bei koplanaren Plänen. Von weiteren Messungen wurde deshalb wegen fehlender Konkurrenzfähigkeit abgesehen.

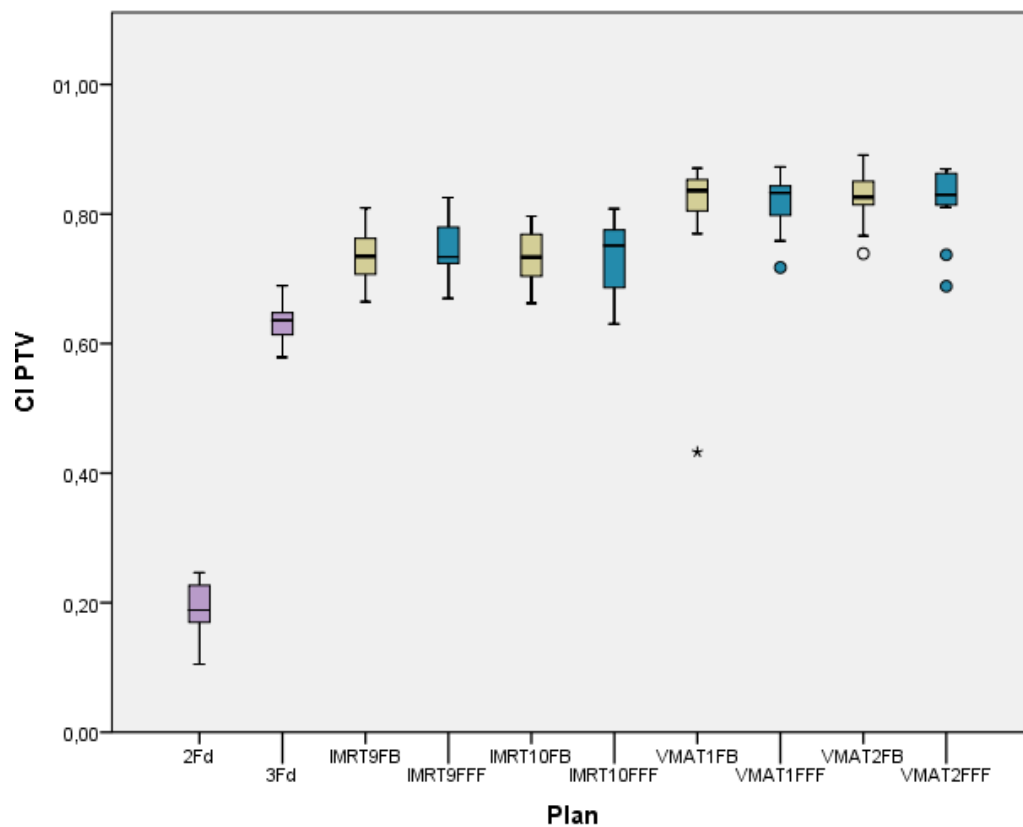
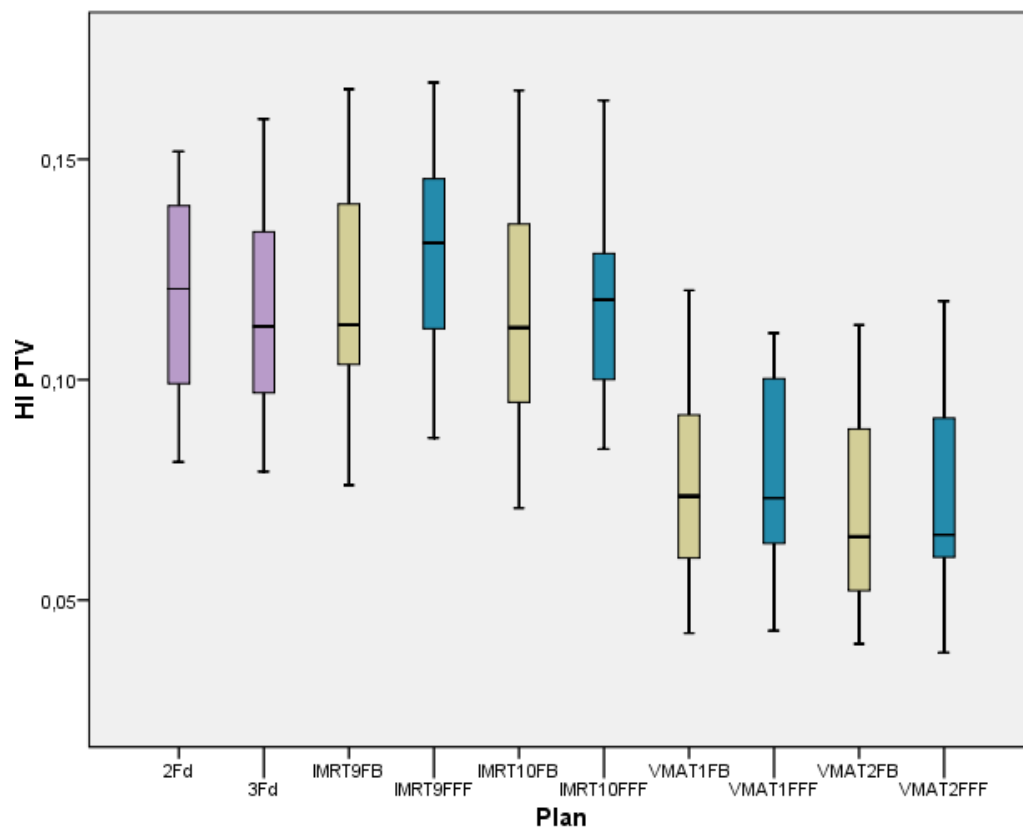


Abbildung 16. Homogenitätsindex HI (oben) und Konformitätsindex CI (unten) für die verschiedenen Planvarianten: violett klassische 3D-Pläne, gelb FB, blau FFF

Die Bestrahlungszeiten waren bei dieser Entität in der Betriebsart FFF geringfügig länger als bei FB, wie Abbildung 17 für die koplanaren Pläne zeigt. VMAT liegt praktisch gleichauf mit der Gegenfeldtechnik (2Fd) und ist deutlich schneller als die Drei-Felder-Technik. Signifikant vorteilhaft war die Bestrahlungstechnik VMAT im Vergleich zur IMRT mit einer Verkürzung auf etwa 40%. Die nicht-koplanaren Techniken wurden nicht im Detail untersucht. Erste Messungen hatten allein wegen der Notwendigkeit, den Patientenlagerungstisch zu drehen und die Gantry neu einzustellen einen ca. zwei Minuten höheren Zeitaufwand ergeben und die fehlende Konkurrenzfähigkeit bestätigt. Die Gegenfeldtechnik lag etwa gleichauf mit VMAT, die Dreifeldertechnik zwischen VMAT und IMRT.

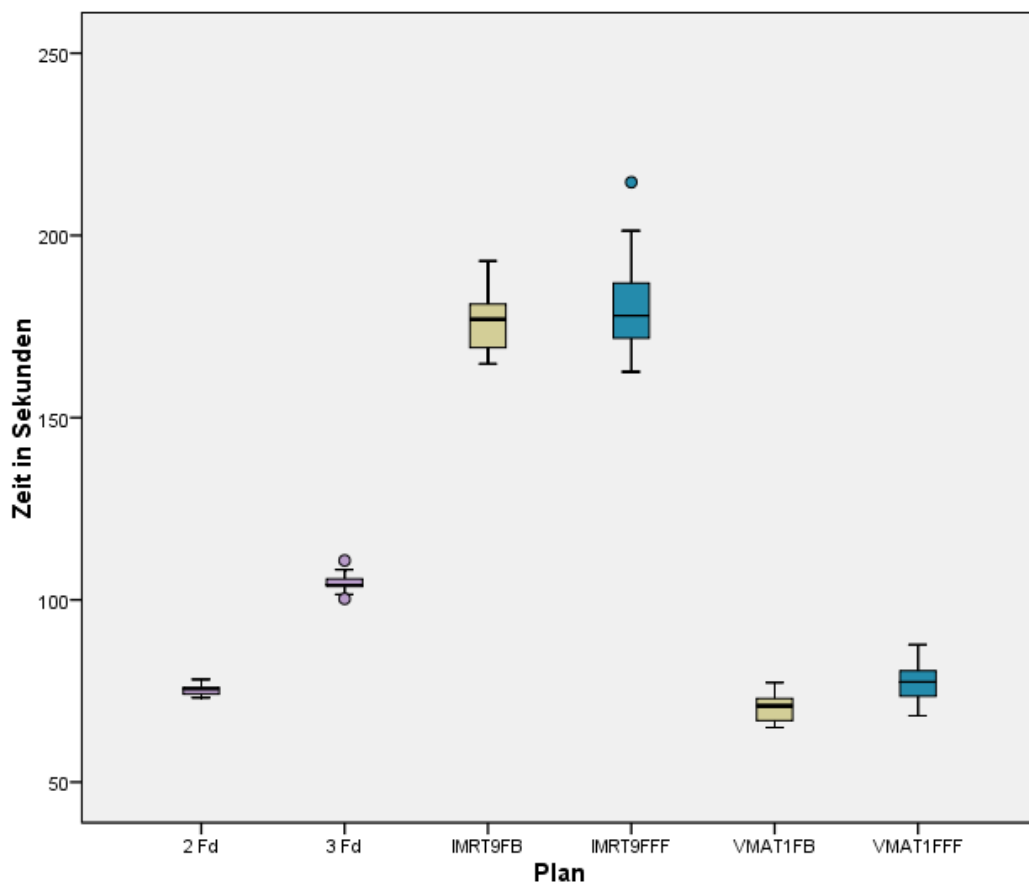


Abbildung 17. Bestrahlungszeiten der koplanaren Planvarianten.

		2Fd	3Fd	IMRT9FB	IMRT9FFF	IMRT10FB	IMRT10FFF	VMAT1FB	VMAT1FFF	VMAT2FB	VMAT2FFF
PTV	HI	11,9% ± 2,4%	11,6% ± 2,4%	11,9% ± 3,0%	12,7% ± 2,7%	11,6% ± 3,1%	11,8% ± 2,6%	7,6% ± 2,4%	7,8% ± 2,3%	7,1% ± 2,4%	7,3% ± 2,4%
	CI	0,19 ± 0,04	0,63 ± 0,03	0,73 ± 0,04	0,74 ± 0,04	0,74 ± 0,05	0,73 ± 0,06	0,80 ± 0,12	0,82 ± 0,05	0,83 ± 0,04	0,82 ± 0,06
	D _{MW} in Gy	50,4 ± 0,0	50,4 ± 0,0	50,2 ± 0,2	50,3 ± 0,2	50,2 ± 0,2	50,3 ± 0,2	50,2 ± 0,3	50,3 ± 0,2	50,2 ± 0,2	50,3 ± 0,1
OAR	D ₂₀ ^{Hirn} in Gy	2,5 ± 1,0	12,5 ± 4,3	13,0 ± 2,8	12,1 ± 2,7	12,1 ± 2,5	12,6 ± 3,2	13,7 ± 3,1	13,3 ± 3,2	12,0 ± 2,6	11,8 ± 2,5
	D ₁₀ ^{Hirn} in Gy	22,7 ± 5,2	22,9 ± 3,9	19,5 ± 4,1	18,4 ± 3,7	18,0 ± 3,9	18,7 ± 3,8	20,5 ± 3,1	20,2 ± 4,3	17,6 ± 3,6	17,4 ± 3,6
	D ₅ ^{Hirn} in Gy	46,8 ± 4,8	31,7 ± 3,4	28,0 ± 6,5	26,2 ± 6,5	26,7 ± 6,7	25,6 ± 4,7	28,0 ± 5,4	27,9 ± 5,6	26,1 ± 6,0	26,2 ± 5,9
	D ₂ ^{Hirnstamm} in Gy	41,9 ± 9,2	45,4 ± 5,6	47,4 ± 3,2	46,8 ± 3,2	47,1 ± 3,7	45,3 ± 4,9	45,8 ± 4,2	46,1 ± 4,5	45,5 ± 4,2	45,5 ± 4,4
	D ₂ ^{Chiasma} in Gy	51,5 ± 0,8	51,6 ± 0,9	51,0 ± 0,6	51,1 ± 0,5	50,8 ± 0,8	50,8 ± 0,4	50,5 ± 0,4	50,6 ± 0,3	50,4 ± 0,3	50,7 ± 0,3
	D ₂ ^{Linse li} in Gy	1,5 ± 0,4	5,7 ± 4,7	13,6 ± 1,1	12,5 ± 1,6	12,7 ± 1,5	10,9 ± 1,7	11,5 ± 1,5	11,6 ± 1,7	9,4 ± 2,5	8,7 ± 2,4
	D ₅₀ ^{Bulbus li} in Gy	1,5 ± 0,5	4,2 ± 5,2	13,7 ± 2,3	12,3 ± 2,2	12,6 ± 2,2	10,5 ± 2,1	11,1 ± 1,9	11,0 ± 2,0	9,2 ± 2,3	8,7 ± 2,4
	D ₅₀ ^{Tränendr. li} in Gy	1,8 ± 0,6	1,8 ± 0,6	11,5 ± 3,9	10,8 ± 4,5	10,5 ± 3,6	8,9 ± 3,4	8,1 ± 2,4	8,2 ± 2,3	7,4 ± 1,7	7,3 ± 2,1
	D ₂ ^{Linse re} in Gy	1,5 ± 0,4	7,7 ± 5,1	13,7 ± 1,1	12,5 ± 1,6	12,9 ± 1,6	11,1 ± 2,3	12,0 ± 2,2	11,5 ± 2,9	7,4 ± 2,3	7,0 ± 1,8
	D ₅₀ ^{Bulbus re} in Gy	1,5 ± 0,4	3,8 ± 1,7	13,4 ± 2,0	12,3 ± 2,0	12,4 ± 2,0	10,0 ± 2,0	11,6 ± 2,3	11,0 ± 2,6	6,9 ± 2,3	6,5 ± 1,9
	D ₅₀ ^{Tränendr. re} in Gy	1,8 ± 0,5	1,8 ± 0,5	12,2 ± 3,8	11,1 ± 3,4	11,1 ± 3,5	9,0 ± 3,2	8,2 ± 2,1	8,1 ± 2,8	4,9 ± 2,0	5,4 ± 2,1
	D ₅₀ ^{Parotis li} in Gy	0,9 ± 0,6	0,9 ± 0,5	0,5 ± 0,3	0,4 ± 0,2	0,5 ± 0,3	0,5 ± 0,2	0,9 ± 0,4	0,6 ± 0,3	0,9 ± 0,4	0,7 ± 0,3
	D ₅₀ ^{Parotis re} in Gy	1,0 ± 0,7	1,0 ± 0,5	0,5 ± 0,3	0,4 ± 0,2	0,5 ± 0,3	0,5 ± 0,2	0,9 ± 0,4	0,6 ± 0,3	1,0 ± 0,4	0,7 ± 0,3
Effizienz	MU	213,4 ± 5,1	262,0 ± 5,9	253,3 ± 8,3	272,0 ± 24,3	253,7 ± 8,1	268,9 ± 21,0	286,0 ± 15,2	291,4 ± 17,7	303,4 ± 14,3	305,5 ± 30,0
	DT in s	75,2 ± 1,6	104,8 ± 2,9	175,9 ± 9,1	181,5 ± 15,7			70,2 ± 3,9	77,5 ± 5,9		

Tabelle 7. Homogenitätsindex HI und Konformitätsindex CI, Dosis-Volumen-Statistik-Werte, Monitoreinheiten MU und Bestrahlungszeiten: jeweils Mittelwert und Standardabweichung der Pläne für Patienten mit Hypophysenadenom.

4.2. Sekundär malignomrisiko

4.2.1. Prostatakarzinom

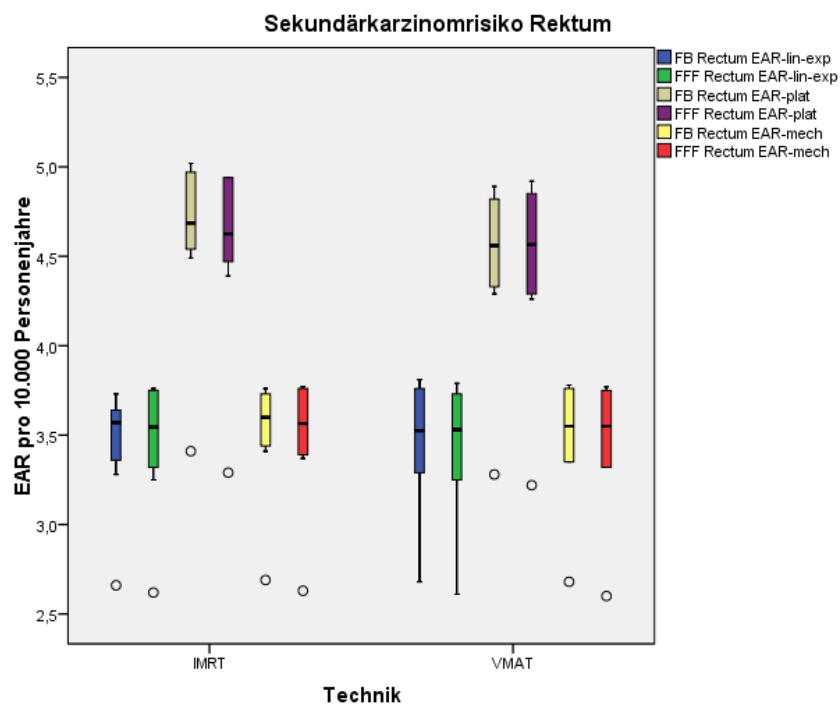
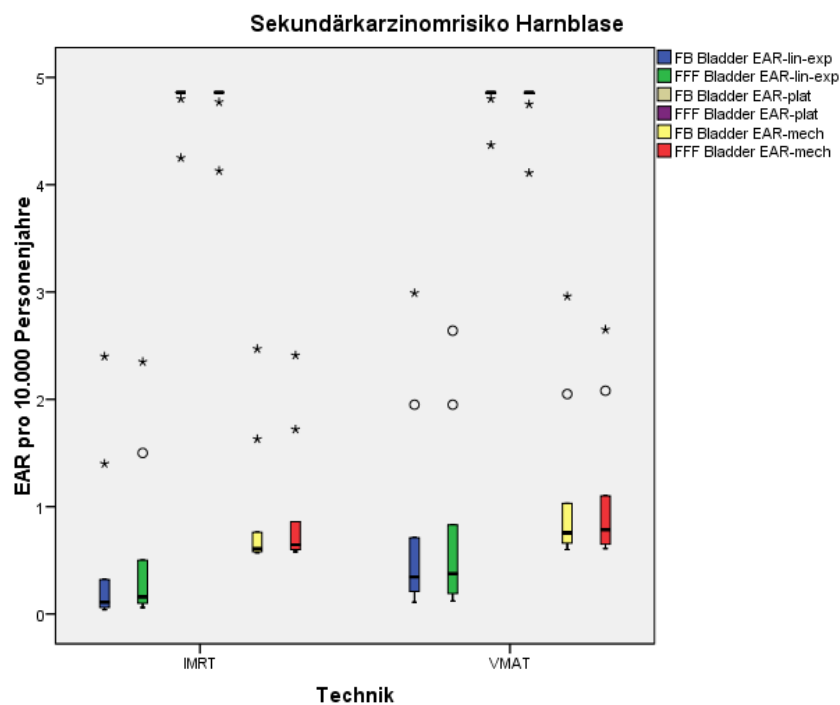


Abbildung 18. Boxplot des EAR über je 10 Pläne für die Harnblase (oben) und das Rektum (unten), aufgeschlüsselt nach den Techniken und Betriebsarten.

Abbildung 18 veranschaulicht das Sekundärkarzinomrisiko für die drei o.g. Modelle bei den verschiedenen Techniken und Betriebsarten.

Die Unterschiede zwischen FB und FFF sind offensichtlich gering, ebenso die zwischen IMRT und VMAT.

Das Risiko für sekundäre Sarkome in Knochen und Weichteilgewebe bei einem mittleren Repopulierungs- und Reparaturreffekt mit $R = 0,5$ ist in Abbildung 19 dargestellt. Eine vollständige Darstellung mit zusätzlich $R = 1,0$ und mit $R = 0,1$ ist in Anlage 4 in Abbildung 28 und Abbildung 29 beigefügt. Die Werte mit $R = 1,0$ liegen beim Knochensarkom etwa 25% höher, beim Weichteilsarkom etwa 65%; mit $R = 0,1$ etwa um 40% (Knochensarkom) bzw. 30% (Weichteilsarkom) niedriger.

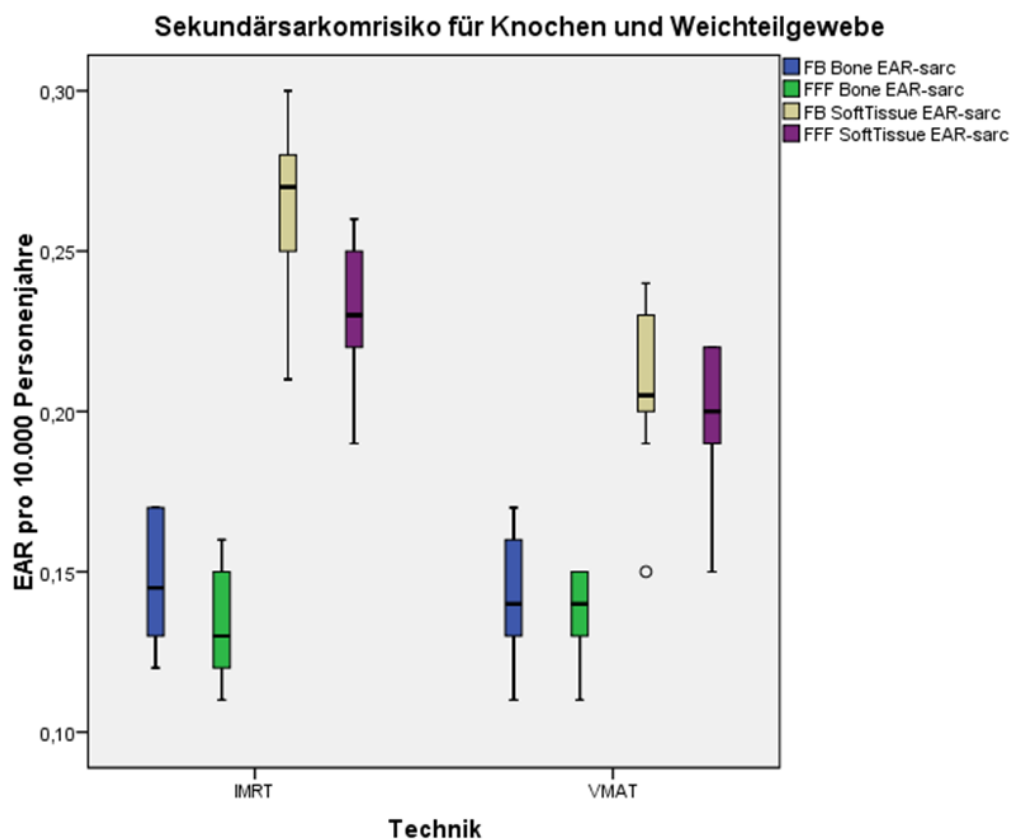


Abbildung 19. Boxplot des EAR über je 10 Pläne für Knochen- und Weichteilsarkome (Bone und SoftTissue), aufgeschlüsselt nach den Techniken und Betriebsarten.

Das Risiko liegt eine Größenordnung unterhalb des Risikos für Sekundärkarzinome. Die Unterschiede zwischen den beiden Techniken und Betriebsarten sind gering.

Zur Ermittlung statistisch signifikanter Unterschiede wurden die EAR innerhalb jeder Technik und Betriebsart zunächst addiert und das daraus resultierende Gesamt-EAR betrachtet (EAR_{ges}^{Plan}). Hierbei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Neben dem EAR, das aus den Dosis-Volumen-Daten des Planungssystems im bestrahlten Bereich berechnet wurde, wurden die Messungen der peripheren Dosis für Risikoberechnungen mit dem linearen Dosis-Wirkungsmodell herangezogen. Abbildung 20 zeigt das summierte EAR (EAR_{ges}^{PD}) für die drei Messwerte beim Prostatakarzinom (die Messwerte sind in der Anlage 3 – Messwerte und Dosiswerte in peripheren Punkten“ beigefügt). Das Risiko liegt zwischen den Sekundärkarzinom- und -sarkomrisiken im bestrahlten Volumen. Das Risiko für das Colon macht alleine im Mittel $84\% \pm 2,7\%$ des Summenrisikos in der Peripherie aus. Die Unterschiede zwischen FB und FFF sind statistisch signifikant. Bei IMRT reduziert sich das Risiko mit FFF um 12%, bei VMAT um 20% gegenüber FB. Mit VMAT lässt sich gegenüber der IMRT das Risiko um 17% (FB) bzw. um 24% (FFF) reduzieren.

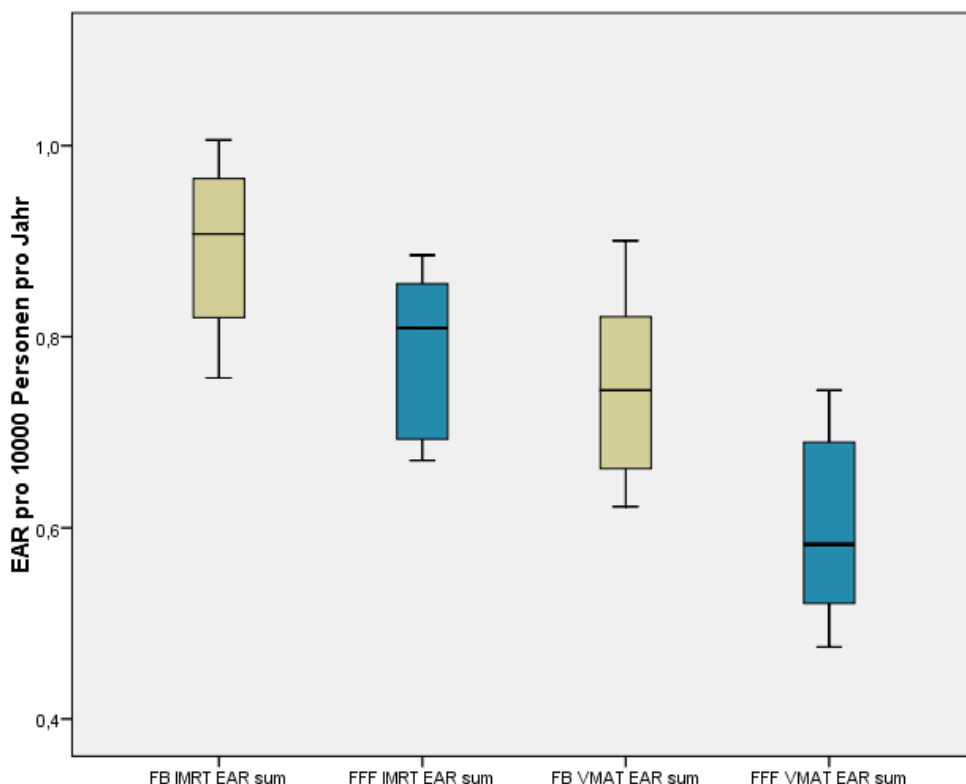


Abbildung 20. Boxplot des über die drei gemessenen Punkte summierten EAR für je 10 Pläne in der Peripherie.

4.2.2. Hypophysenadenom

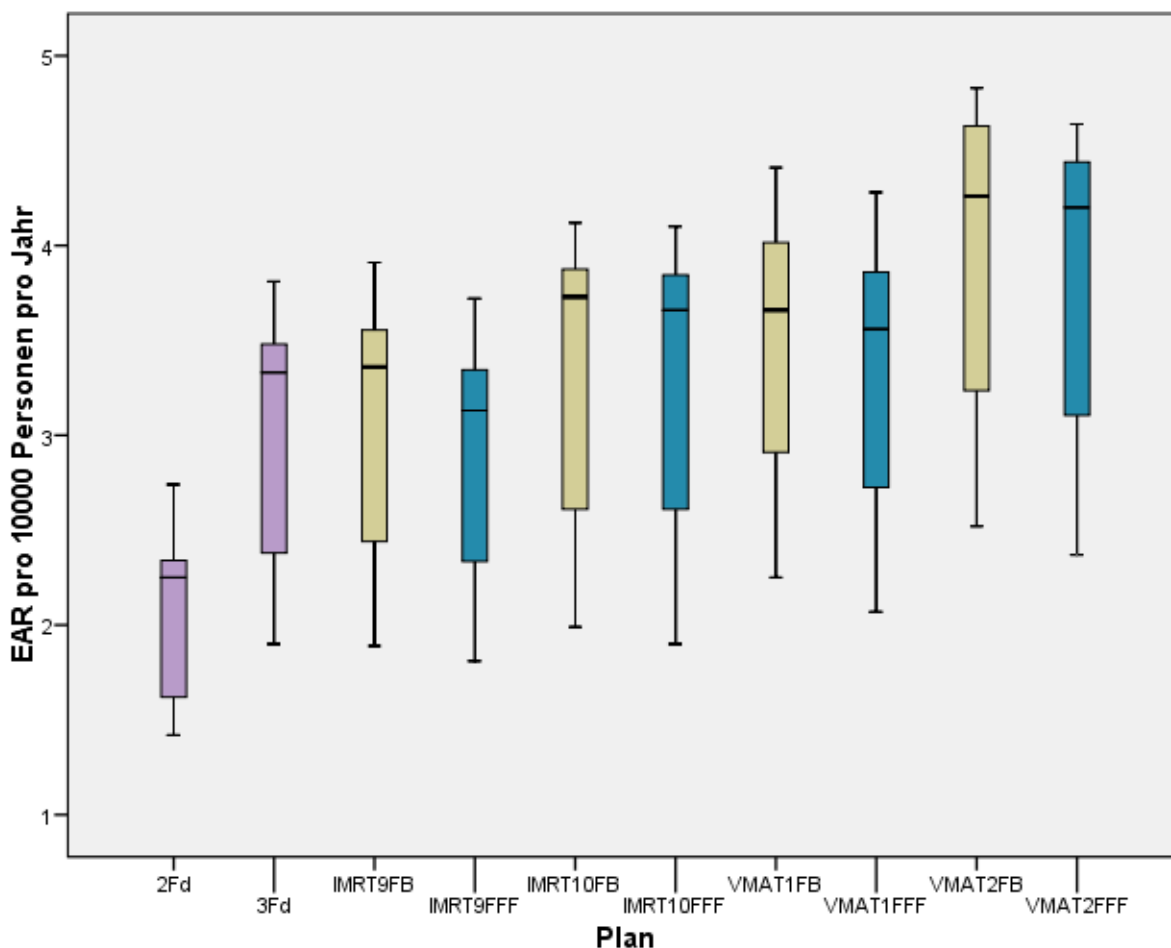


Abbildung 21. EAR für ein sekundäres Hirnkarzinom berechnet nach dem mechanistischen Modell.

Abbildung 21 zeigt das EAR für sekundäres Hirnkarzinom für die verschiedenen Pläne nach dem mechanistischen Modell. Wegen der besseren Übersichtlichkeit wurden die anderen beiden Modelle hier nicht dargestellt. (Eine vollständige Übersicht bietet die Anlage 4.) Bei den fluenzmodulierenden Techniken lagen die Werte des linear-exponentiellen Modells etwa 10% höher, die des Plateaumodells etwa 8% höher als beim mechanistischen Modell. Bei der 2Fd- und 3Fd-Technik betrugen die Unterschiede zwischen den Modellen bis zu 19%, wobei auch hier das Plateau-Modell oberhalb des linear-exponentiellen Modells lag. Tendenziell liegt das Sekundärkarzinomrisiko für das Hirn bei FFF statistisch signifikant etwas niedriger als

bei FB, und für IMRT etwas niedriger als für VMAT. Die nicht-koplanaren Pläne (IMRT10 und VMAT2) zeigen ein geringfügig höheres Risiko als die koplanaren (IMRT9 und VMAT1). Das geringste Risiko ergibt sich bei der klassischen 2Fd-Technik. Die drei Risikomodelle (mechanistisches, linear-exponentielles und Plateaumodell) liegen dicht beieinander.

Das Risiko für sekundäre Sarkome bei einem mittleren Repopulierungs- und Reparaturreffekt mit $R = 0,5$ in Knochen und Weichteilgewebe ist in Abbildung 22 und Abbildung 23 dargestellt. Das Risiko liegt auch hier, wie bei den Plänen für das Prostatakarzinom eine gute Größenordnung unterhalb des Risikos für Sekundärkarzinome. Die Unterschiede zwischen den Techniken – einschließlich der klassischen konformalen 2Fd- und 3Fd – Technik - und Betriebsarten sind sehr gering. Eine vollständige Darstellung mit $R = 1,0$ und mit $R = 0,1$ ist in Anlage 4 in Abbildung 30 und Abbildung 31 beigefügt. Die Werte mit $R = 1,0$ liegen beim Knochensarkom etwa 60% höher, beim Weichteilsarkom etwa 170%; mit $R = 0,1$ etwa um 50% niedriger, sowohl bei Knochen- als auch bei Weichteilsarkomen.

Das Gesamtrisiko für Sekundärmalignome im bestrahlten Bereich EAR_{ges}^{Plan} , das in der Bonferroni-Holm – Korrektur berücksichtigt wurde, wird durch die Größenordnung vom Risiko für sekundäres Hirnkarzinom bestimmt und erweist sich demnach etwas geringer bei FFF.

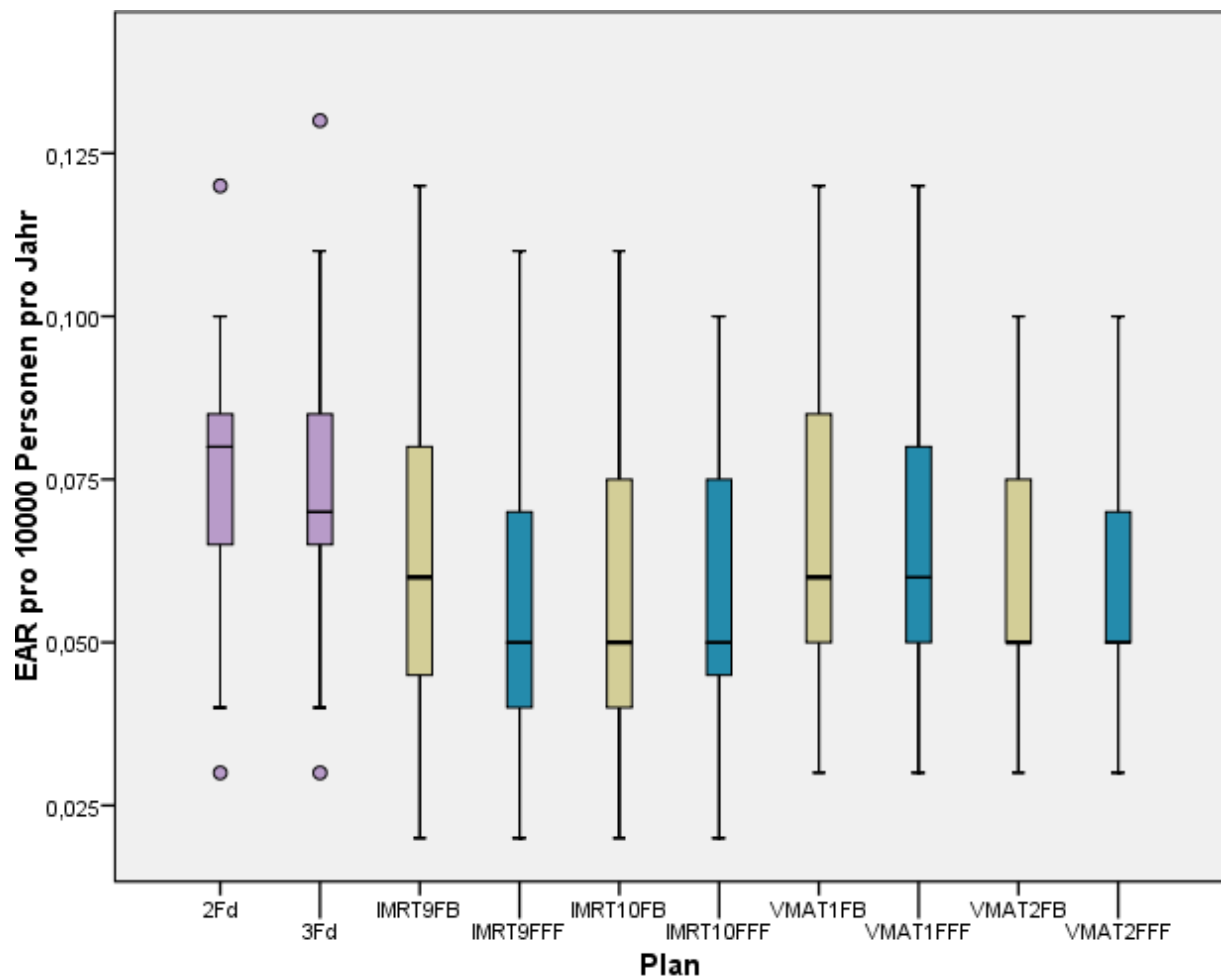


Abbildung 22. EAR für sekundäres Knochensarkom bei den verschiedenen Plänen.

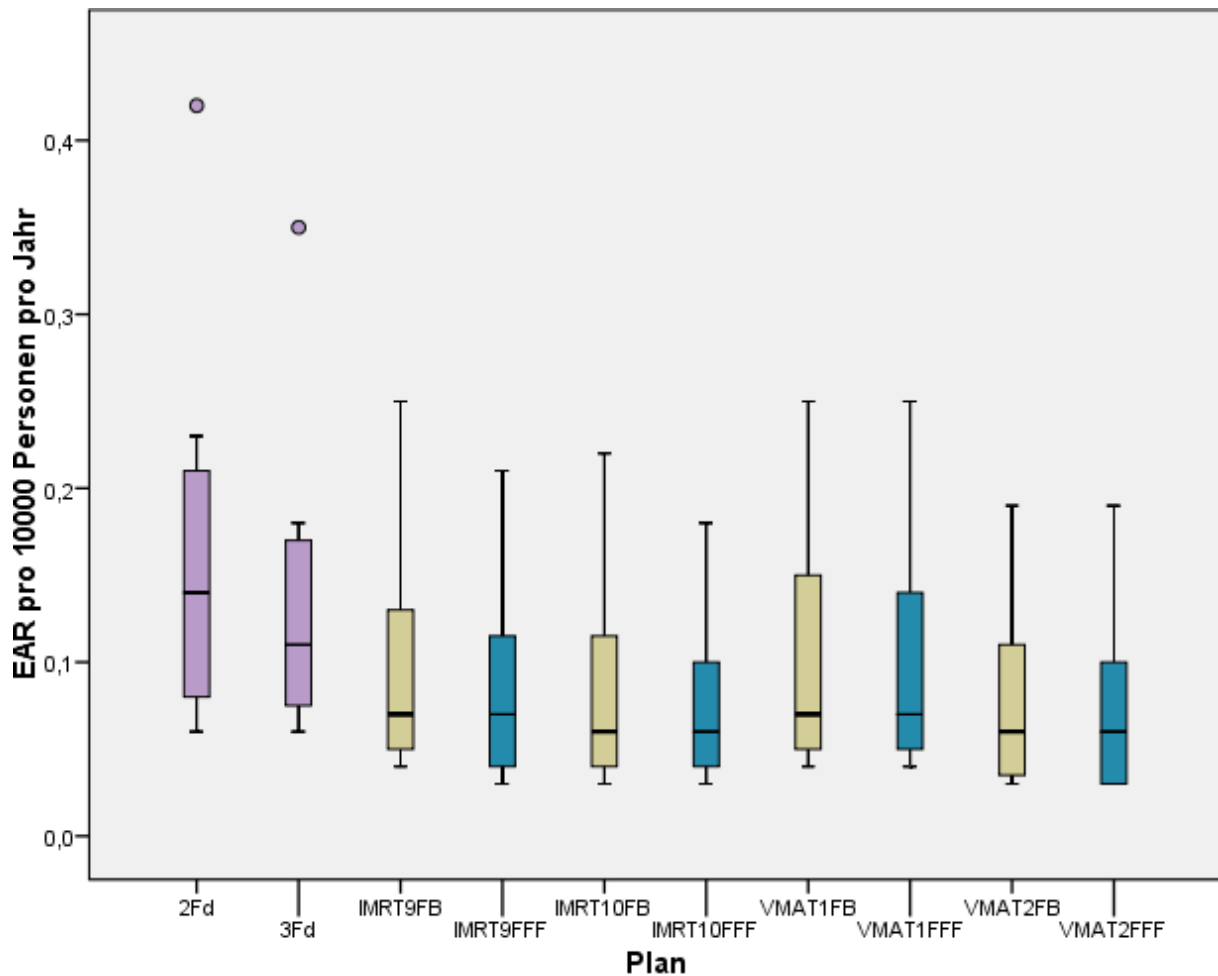


Abbildung 23. EAR für sekundäres Weichteilsarkom bei den verschiedenen Plänen.

Die Summe des peripheren Sekundärkarzinomrisikos als EAR für Schilddrüse und Ösophagus (EAR_{ges}^{PD}) beim Hypophysenadenom ist in Abbildung 24 dargestellt. Eine vollständige Übersicht aller Messwerte ist in der 4. Anlage angegeben. Ähnlich wie beim Prostatakarzinom stellt sich das Risiko deutlich kleiner dar, als das Sekundärkarzinomrisiko im bestrahlten Volumen und ist hier vergleichbar dem Sekundärsarkomrisiko. Statistisch signifikant ist die Reduktion des Risikos durch FFF im Vergleich zu FB (IMRT:26%, VMAT 12%). Mit VMAT wurden die geringsten Dosiswerte gemessen und damit auch das niedrigste Risiko in der Peripherie ermittelt.

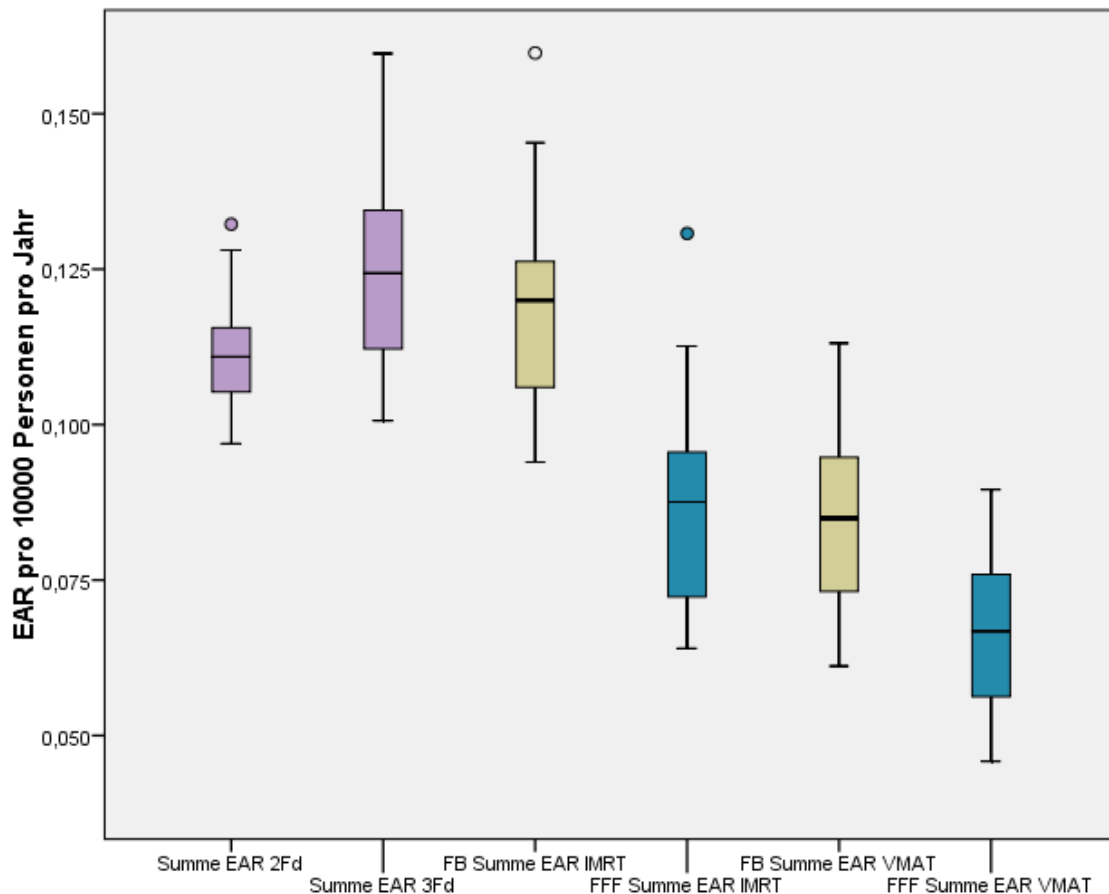


Abbildung 24. Boxplot des über die zwei gemessenen Punkte summierten EAR für je 11 Pläne in der Peripherie beim Hypophysenadenom (Schilddrüse und Ösophagus).

4.3. Planverifikation

Für die nicht-koplanaren Pläne beim Hypophysenadenom hatten die vorher dargestellten Untersuchungen zu Planqualität und Sekundärmalignomrisiko keine Vorteile ergeben. Deshalb wurden nur die koplanaren Pläne verifiziert. Alle 40 Pläne für das Prostatakarzinom und 43 der 44 koplanaren Pläne für das Hypophysenadenom erfüllten die dosimetrischen Erfordernisse, d.h. mindestens 95% Prozent der Dosismesspunkte hatten einen Gamma-Index kleiner 1.

Die Dosisnachberechnung der Prostataverifikationspläne mit dem RTPS Monaco®, das mit Monte-Carlo - Algorithmus arbeitet, konnte bei einem IMRT –Plan (IMRT FB) aus dem primären System nicht durchgeführt werden. Dieser enthielt ein IMRT-Feld mit nur einem Segment. Derartige Felder werden vom System als Standard-Stehfeld

und nicht als IMRT-Feld betrachtet und gemischte Techniken werden nicht zugelassen.

Tabelle 8 listet Mittelwerte und Standardabweichungen in den vier Plangruppen über je 10 Pläne auf, mit der einen erwähnten Ausnahme. Als Nullhypothese für den Wilcoxon-Test wurde angenommen, dass es keinen Unterschied im Median beider RTPS gibt. Dies wurde mit dem Signifikanzlevel $\alpha = 0,05$ für beide FFF-Techniken bestätigt. Für IMRT FB und VMAT FB wurde die Nullhypothese zurückgewiesen. Abbildung 25 zeigt in Boxplots, dass der Vorteil für IMRT bei Oncentra® lag, für VMAT bei Monaco®. Die Unterschiede der Ergebnisse waren so klein, dass vom weiteren Einsatz des Planungssystems Monaco® im laufenden Projekt abgesehen wurde.

	<i>Oncentra®</i>	<i>Monaco®</i>
IMRT FB	99.0 ± 1.1	98.1 ± 1.5
IMRT FFF	99.6 ± 0.6	99.3 ± 0.8
VMAT FB	98.3 ± 1.4	99.4 ± 0.6
VMAT FFF	97.2 ± 1.6	98.4 ± 0.7

Tabelle 8. Mittelwerte und Standardabweichungen der Anzahl der Pixel in Prozent, die das Gammakriterium erfüllten für die vier Plangruppen in beiden RTPS Oncentra® und Monaco®.

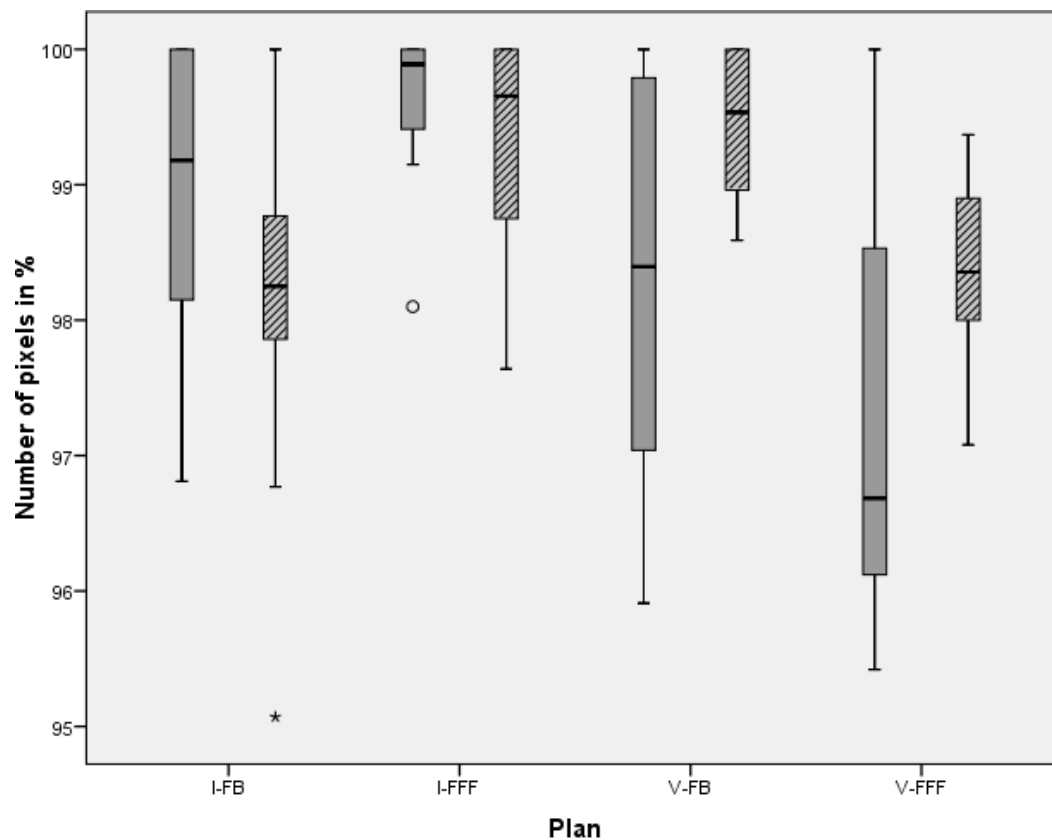


Abbildung 25. Boxplots der Anzahl Pixel in Prozent, die das Gamma-Kriterium erfüllten, für die vier Planvarianten in beiden RTPS, Oncentra® (grau) und Monaco® (schraffiert).

5. Diskussion

5.1. Planqualität

Vom klinischen Standpunkt wurden nur geringe Unterschiede zwischen FFF und FB in der Planqualität gefunden. Dies wurde auch in einer Reihe anderer Studien so gesehen (46,83,84,166). Gelegentlich werden geringe Vorteile für FFF festgestellt (74,88), gelegentlich geringe Nachteile (45,72).

Auch im Vergleich der Unterschiede zwischen VMAT gegenüber der IMRT zeichnen sich meist nur geringe Vorteile für VMAT bezüglich Homogenität und Konformität ab (45,46,83,166,167)(71,78,168). Teoh et al. stellten in einer Übersichtsarbeit fest, dass die Planqualität von IMRT und VMAT für die meisten Lokalisationen äquivalent ist (80).

Obwohl es ziemlich offensichtlich erscheint, dass mehr MU benötigt werden, um eine einheitliche Dosisverteilung mit einem inhomogenen Profil zu erzielen, gibt es auch hier (mit anderer Ausrüstung) gegensätzliche Ergebnisse bei der Bestrahlungsplanung des Prostatakarzinoms, wo mit FFF weniger MU benötigt wurden als mit FB (74). Eine Programmschwäche bei der Segmentierung der IMRT kann für das dabei verwendete Bestrahlungsplanungssystem nicht ausgeschlossen werden.

Die Verkürzung der Bestrahlungszeit war eine der Zielsetzungen bei der Entwicklung der VMAT gewesen (14). Palma et al. (169) stellten fest, dass verschiedene Systeme, die als VMAT bezeichnet werden, nicht unbedingt zu gleichen Ergebnissen führen, da sie stark von den Computeralgorithmen abhängen, die die Hersteller für die Umsetzung ihrer Technik entwickelt haben. Generell wurde jedoch eine Verkürzung der Bestrahlungszeit bei VMAT im Vergleich zur IMRT in bisherigen Publikationen festgestellt.

Die Reduktion der Gesamtbestrahlungszeit bei der Anwendung von VMAT im Vergleich zur IMRT liegt für beide hier untersuchten Entitäten in dem Bereich, wie er auch bei anderen Entitäten gefunden wurde, bei denen das gleiche Bestrahlungsgerät verwendet wurde (45,46).

In diesen beiden Arbeiten sowie bei Sun et al. (170), die ebenfalls einen Elekta-Beschleuniger einsetzten, wurde ähnlich wie bei den Patienten mit Prostatakarzinom eine verkürzte oder statistisch nicht signifikant unterschiedliche Bestrahlungszeit mit FFF im Vergleich zu FB gefunden. Dobler et al. (167) fanden in ihrer Vergleichsstudie

zum Hypopharynx-/Larynx-Karzinom keine Verkürzung bei VMAT FFF, und bei IMRT FFF eine Verlängerung der DT. Neben der zeitverkürzend wirkenden höheren Dosisleistung gibt es gegenwirkende Einflüsse, die hier eine Rolle spielen: Um die extreme Intensitätsverteilung bei FFF (vergleiche Abbildung 1) innerhalb des Zielvolumens auszugleichen, muss das Gerät wieder Zeit aufwenden. Die motorischen Grenzggeschwindigkeiten für den Rotationsantrieb des Bestrahlungsarms und der Blendensysteme erzwingen außerdem häufig eine Drosselung der Dosisleistung (167).

5.1.1. Planqualität beim Prostatakarzinom

Beim Prostatakarzinom zeigen sich kleine Vorteile für FFF bei der Homogenität und Konformität der Dosisverteilung in den Zielvolumina, zum Teil mit statistischer Signifikanz. Absolut gesehen bleiben die Differenzen klein und bewegen sich im Rahmen einer einfachen Standardabweichung, sodass kaum klinische Auswirkungen zu erwarten sind. Im Abschnitt „Bestrahlungsplanung“ wurde darauf hingewiesen, dass die Minimum- und Maximum-Dosiswerte für das CTV aus Tabelle 1 strenger angesetzt wurden, als erreichbar war. Dies wirkt sich auch auf den HI in Tabelle 6 aus. Allerdings wird im ICRU Bericht 83 (66) festgestellt, dass sogar die Grenzwerte für die klassische und 3D-konformale Strahlentherapie aus ICRU Bericht 62 (171) zu einschränkend für IMRT-Anwendungen sein könnten. Schon mit diesen Limits wäre ein größerer HI akzeptabel.

In den Ergebnissen wurde gezeigt, dass bei der Auswertung von Rektumvolumenanteilen, die eine spezifizierte Dosis erhalten, die Ergebnisse teilweise für FB günstiger, also kleiner, waren. Dies muss zumindest zum Teil darauf zurückgeführt werden, dass die im PTV erreichte Dosis $D_{98\%}^{PTV-CTV}$ niedriger als angestrebt - und damit zusammenhängend der CI schlechter - war (vgl. Tabelle 6). Der kleine Vorteil im Rektum geht also zu Lasten der Dosis im PTV. Da die Unterschiede im Rektum kleiner sind als 2% des Organvolumens und auch klein im Vergleich zur Standardabweichung, kann von einer vergleichbaren Toxizität ausgegangen werden. Die bei der Optimierung angestrebte minimale Dosis im PTV von 59,4 Gy wurde im Mittelwert von $D_{98\%}^{PTV-CTV}$ nicht erreicht. Da das Zielvolumen dem Rektum anliegt, wirkten die Beschränkungen für dieses Risikoorgan limitierend auf die Dosis im PTV. Der Maximalwert für das posteriore Rektum war auf 50,0 Gy gesetzt

worden (Tabelle 1) und die maximale Dosis im Rektum $D_{2\%}^{Rpost}$ erreichte diesen Wert im Mittel beinahe (Tabelle 6). Daher ist zu erwarten, dass eine Änderung der Gewichtung der entsprechenden Zielvorgaben die Minimaldosis im PTV verbessert hätte, allerdings zu Lasten des posterioren Rektums. Crijns et al. (172) stellten in ihrer Arbeit zu RapidArc®-Bestrahlungen (mit Ausgleichskörper), einer VMAT-Technik, bei Prostatakarzinom fest, dass kein einziger ihrer Pläne die Vorgaben für das Rektum eingehalten hatte. Das Problem ist gewissermaßen durch die Geometrie der Anatomie bedingt.

Die Dosis in den Hüftköpfen blieb wie gezeigt deutlich unter den Zielvorgaben. Trotzdem wäre eine weitere Absenkung durch strengere Zielvorgaben möglich. Dies würde sich jedoch nur dadurch erreichen lassen, dass mehr Dosis aus anderen Richtungen anstatt lateral eingestrahlt wird. Eine höhere Dosis in Rektum und Harnblase wäre die Folge. Da die hier erreichten Dosiswerte kritischer sind, blieben die Zielvorgaben unverändert.

Im Vergleich der VMAT mit der IMRT sind Ergebnisse der VMAT tendenziell etwas besser. Eine Verbesserung der mit IMRT erzielten Werte durch eine größere Anzahl an Einstrahlrichtungen wäre denkbar. Bell et al. (83) verwendeten bei ihrem Vergleich von Prostataplänen einen Standard von 11 Feldern. Allerdings fanden sie auch damit keinen klinisch relevanten Unterschied zu ihren mArc – Plänen, einer der VMAT verwandten, aber doch etwas verschieden beschriebenen Rotationstechnik, die sich als deutlich schneller herausstellte und deswegen empfohlen wurde. Auch bei uns erweist sich VMAT ganz klar als die schnellere Technik, die mit weniger als einem Drittel der IMRT-Bestrahlungszeiten helfen kann, das Risiko intrafraktioneller Organbewegungen zu reduzieren.

Die höhere Dosisleistung, die FFF im Vergleich zu FB erlaubt, führt – wie im vorigen Abschnitt dargelegt - in der Gesamtbestrahlungszeit nicht konsequent zu einer Verkürzung. Diese war bei der Entwicklung für stereotaktische Bestrahlungen - wie in der Einführung beschrieben – eigentlich beabsichtigt. Die Unterschiede sind ohne praktische Bedeutung. Anders beim Vergleich der Techniken: In beiden Betriebsarten liegt die VMAT im Gegensatz zur IMRT gut unter dem Zeitintervall von 2 bis 3 Minuten, in dem keine zusätzliche Positionsverifikation oder Korrektur erforderlich ist (27).

5.1.2. Planqualität beim Hypophysenadenom

Die klassischen Gegenfeld- bzw. Dreifeldertechniken beim Hypophysenadenom zeigen zwar einen ähnlichen Homogenitätsindex HI wie er bei der IMRT erzielt wurde, der Konformitätsindex CI ist allerdings deutlich kleiner und damit schlechter. Durch eine Vergrößerung des Randsaums hätte sich der HI wohl noch verbessern lassen, allerdings zu Lasten des CI, des Normalgewebes und der Risikoorgane. In dem Zeitraum, in dem diese Techniken bevorzugt angewendet wurden und auf den sich die meisten in der Einleitung genannten Publikationen beziehen, waren Linearbeschleuniger mit Lamellenkollimator entweder noch nicht gebräuchlich oder nur in Varianten mit 1cm-Lamellen. Falls damals konformale Felder verwendet wurden (und nicht nur Rechteckfelder), sind diese deshalb mit den in dieser Arbeit geplanten Feldern nur bedingt vergleichbar. Entweder wurde ein gröberes Lamellenraster oder Rechteckfeld verwendet oder individuell angepasste gegossene Abschirmblöcke. Die hier angestellten Überlegungen und gefundenen Ergebnisse können deshalb auch nicht direkt auf die damaligen Bestrahlungen übertragen werden, sondern illustrieren vielmehr die Anwendung eines modernen Beschleunigers mit einer klassischen Technik.

Wie im Abschnitt „3.2 Die Bestrahlungsplanungssysteme“ dargestellt, wurde wegen der Vergleichbarkeit der Planergebnisse auf eine Reskalierung der Dosis nach der Optimierung verzichtet. Die Tatsache, dass *ein* Bestrahlungsplan das angestrebte Dosisintervall für das PTV nicht erreichte, hätte in der klinischen Routine durch eine solche Reskalierung, also Anpassung der MU korrigiert werden können. Alle Dosis-Volumen-Zielvorgaben für die Risikoorgane wären nach der Reskalierung dennoch eingehalten worden, mit Ausnahme des Chiasmas, für das in allen Plänen wie dargelegt die Zielvorgabe nicht ganz eingehalten wurde. Die Wahl anderer Gewichtungen für die Zielvorgaben von PTV und Chiasma hätte diese kleine Abweichung wohl vermieden, allerdings zu Lasten der Werte für HI und CI. Goldsmith et al. (173) nehmen eine Toleranzdosis von 54 Gy im Chiasma für strahleninduzierte optische Neuropathie an, wenn die Fraktionsdosis 1,8 Gy beträgt. Die in der vorliegenden Arbeit erzielten Werte können deshalb alle akzeptiert werden.

Die Gesamtbestrahlungszeit beim Hypophysenadenom war bei FB und FFF für beide Techniken nicht wesentlich verschieden. Die moderne VMAT-Technik erweist sich als ebenso schnell wie eine einfache Gegenfeldbestrahlung. Hier macht sich bemerkbar,

dass der Strahl nur einmal ein- und ausgeschaltet werden muss und dass keine Zeit, in der nicht bestrahlt wird, für die Gantry-Rotation benötigt wird. Für Patienten, die unter Klaustrophobie leiden, wenn sie mit Maske zur Fixierung bestrahlt werden, kann die deutliche Zeitverkürzung durch VMAT eine Erleichterung bedeuten.

Die nicht-koplanaren Pläne zeigten zwar nach den verwendeten Kriterien keine Vorteile. Aber in besonderen Fällen, z.B. nach Vorbelastung durch eine vorangegangene Strahlentherapie können bestimmte Risikoorgane durchaus von einer geringeren Dosisbelastung profitieren. So war im Augenbereich (Linsen und Bulbi) die Dosis bei den nicht-koplanaren Plänen durchweg etwas geringer als bei den entsprechenden koplanaren Plänen (vgl. Tabelle 7).

5.2. Planverifikation

Bei allen Plänen, die dosimetrisch verifiziert wurden, ließ sich zeigen, dass die Umsetzung der FFF-Technik keine besonderen Probleme hervorruft. Die Anzahl der Messpunkte, die die Abfrageparameter entsprechend dem Gamma-Index einhielten, war bei beiden Betriebsarten FB und FFF praktisch gleich. Eine genauere Berechnung einer der beiden Betriebsarten lässt sich nicht nachweisen.

Die beiden RTPS, die bei den Verifikationsplänen für das Prostatakarzinom zum Einsatz kamen, Oncentra® und Monaco®, stammen beide vom selben Hersteller. Unterschiede in der berechneten Dosisverteilung sind nicht nur auf die verschiedenen Berechnungsalgorithmen zurückzuführen, obwohl diese vermutlich die Hauptursache sind. Auch die Kopfmodellierung und die Anpassung kleiner Felder spielen eine Rolle. Bei Produkten eines Herstellers kann aber aufgrund von firmeninternen Qualitätssicherungsvorgaben von ähnlichen technischen Qualitätsstandards ausgegangen werden.

Nur unterschiedliche Materialien im Matrixx-Array und ansonsten homogene Dichte im Phantom stellen nur eine geringe Herausforderung für die verschiedenen Algorithmen der RTPS dar, wie von Krieger und Sauer (174) bei einfachen Feldgeometrien festgestellt wurde. Crowe et al. (175) fanden einen großen Einfluss von Lufträumen bei HNO-Fällen, die mit Monte-Carlo-Algorithmus nachgerechnet wurden. So große Hohlräume liegen in unserem Phantom allerdings nicht vor. Jedes Paar Verifikationspläne wurde mit der identischen gemessenen Dosismatrix verglichen. Daher können auch geometrische und dosimetrische Abweichungen des aktuellen

Beschleunigerzustands vom Sollzustand nur einen systematischen Effekt bei den Ergebnissen beider Planungssysteme gehabt haben. Die Planoptimierung wurde nur im primären Planungssystem Oncentra® durchgeführt. Eine Feststellung über die Planqualität, die mit einer Optimierung in Monaco® hätte erreicht werden können, kann aus diesen Ergebnissen nicht abgeleitet werden. Zumindest denkbar wäre, dass hier Segmentformen erzeugt worden wären, die abhängig vom Strahlerkopfmodell mit einer höheren Genauigkeit berechnet worden wären.

Vom klinischen Standpunkt gibt es für keinen der beiden Algorithmen einen Vorteil bei der Berechnung von Verifikationsplänen für das Prostatakarzinom. Eine Verwendung von Monaco® als Verifikationssystem mit Monte-Carlo-Algorithmus für intensitätsmodulierte Bestrahlungspläne aus Oncentra® wäre denkbar (176,177), ist aber bei der Anwendung für IMRT-Pläne auf solche beschränkt, die mindestens zwei Segmente pro Feld haben.

5.3. Sekundärmalignomrisiko

Kry et al. stellten mit Monte-Carlo-Rechnungen fest (87), dass im feldnahen Bereich außerhalb des Feldes bei Abständen kleiner als 3 cm vom Feldrand mit FFF eine geringere Photonendosis aufgrund reduzierter Kollimatorstreuung aufträte; im mittleren Bereich von 3 bis 15 cm berechneten sie eine höhere Dosis mit FFF, die sie auf die Streuung im Patienten zurückführten. Erst für größere Abstände als 15 cm erkannten sie eine reduzierte Dosis durch geringere Kopf-Durchlassstrahlung. Diese Berechnungen basieren allerdings auf Rechteckfeldern und wurden nur anhand einer Prostata-Fallstudie überprüft. Der Schilddrüsenmesspunkt bei den Hypophysenbestrahlungen lag mit Abständen zwischen 12,9 cm und 14,7 cm noch in diesem Abstandsbereich. In keinem Fall wurden mit FFF dort höhere Dosiswerte gemessen als mit FB. Zusätzlich wurden Stichprobenmessungen für je 3 VMAT-Prostata- und Hypophysenpläne in einem einfachen quaderförmigen Phantom (L 60 cm, H 20 cm, B 30 cm) aus wasseräquivalenten Platten (RW3) durchgeführt. Die Ionisationskammer befand sich auf der Rotationsachse in einem Abstand von 10,0 cm vom Isozentrum. Dies entsprach bei den Prostataplänen einem Abstand von 4,0 bis 7,0 cm vom caudalen Feldrand, bei den Hypophysenplänen 6,9 bis 9,3 cm. In jedem Fall war die gemessene Dosis bei FFF zwischen 11% und 17% niedriger als bei FB. Die Dosisreduktion bei größeren Abständen wurde bestätigt.

Das Sekundärmalignomrisiko nach Strahlentherapie des Prostatakarzinoms wurde in einer Übersichtsarbeit von Murray et al. (44), die insgesamt 47 Arbeiten auswertete, als klein angesehen. Der Mehrzahl dieser Arbeiten lag eine Bestrahlung mit nicht-konformaler, simulationsgestützter oder 3D-konformaler Technik zugrunde.

Modellvergleiche zwischen 3D-konformaler Therapie und IMRT (und zusätzlich Protonentherapie) wurden anhand des Prostatakarzinoms auch von Schneider selbst – damals noch nur mit dem linear-exponentiellen und dem Plateau-Modell – durchgeführt (48). Er fand im Vergleich einer 4-Felder-Technik mit 15 MV und einer 5-Felder-IMRT mit 6 MV nur eine moderate Zunahme des Sekundärkarzinomrisikos von 15%. Schneider verweist darauf, dass dies deutlich weniger ist, als von Followill et al. (178) gefunden und begründet das damit, dass in deren Arbeit nur die gestreute Röntgen- und Neutronenstrahlung berücksichtigt wurde, nicht aber der Anteil des primären Bestrahlungsfeldes, das den Hauptbeitrag bei strahleninduzierten Karzinomen ausmache. Followill bezieht sich auch nicht direkt auf Bestrahlungen bei Prostatakarzinom. Die Messungen wurden an Standardfeldern durchgeführt und mit MU-Werten typischer IMRT-Bestrahlungen skaliert. Im Vergleich zwischen 6 MV-IMRT und 18 MV bzw. 25 MV konventioneller Pläne schneidet die IMRT bei der Wahrscheinlichkeit sekundärer Karzinome sogar besser ab, da Followill mit zunehmender Energie auch steigende Neutronendosisbeiträge sieht, die bei 6 MV keine Rolle spielen.

Die berechneten Risiken basieren auf mathematischen Modellen und nicht direkt auf klinischen Auswertungen. Derartige Studien müssten sinnvollerweise größere Patientenzahlen umfassen und wären erst mit einer Nachfolgezeit von 10 – 20 Jahren möglich (33,35,80). Die Analyse großer Datenbanken („Big Data“) kann ein Weg sein, statistisch aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten und daraus Optimierungsmöglichkeiten abzuleiten (179,180). Dabei können epidemiologische Studien durch Messungen oder Dosisberechnungen in Phantomen unterstützt werden (144). Die rasche Änderung von Techniken aufgrund technologischer Fortschritte, wie Übergänge von tabellenbasierter simulationsgestützter Dosisberechnung über 3D-konformale Technik, IMRT, VMAT und FFF, können dabei dem Erreichen großer Kollektivzahlen im Wege stehen.

Schneider weist selbst darauf hin (42), dass alleine die Kombination der zugrundeliegenden beiden Datensätze (Atombombenüberlebende und Morbus-Hodgkin-Patienten) viele Unsicherheiten und Probleme mit sich bringt. Auch die unterschiedlichen Ergebnisse der drei Modelle lassen mögliche Unsicherheiten erkennen. Weitere Verfahren, das Sekundärkarzinomrisiko aus Dosis-Volumen-Histogrammen zu bestimmen, z.B. mit Hilfe von Zell-Überlebenskurven nach dem linear-quadratischen Modell, wie sie von Dasu et al vorgestellt wurden (34,156), dürften wiederum zu anderen Ergebnissen führen. Schneider gibt in einer weiteren Arbeit ebenfalls die Einbeziehung der linear-quadratischen Formel in einem Modell zu strahleninduziertem Krebs an (40). In seiner Arbeit von 2006 führt er aus (48), dass zu den früher schon verwendeten Strategien, das Sekundärkarzinomrisiko zu bestimmen, gehöre, die Röntgen- und Neutronendurchlassstrahlung zu messen und daraus eine effektive Dosis zu berechnen. Mit Hilfe publizierter Risikodaten lasse sich daraus das Sekundärmalignomrisiko abschätzen. So wurde es beispielsweise auch von Kry et al. bei der IMRT des Prostatakarzinoms und anderer Lokalisationen gemacht (60,181). Als Schwäche dieses Verfahrens sieht Schneider an, dass der große Anteil der primären Bestrahlungsfelder mit der Streuung im Patienten dabei nicht berücksichtigt wird, und deshalb ein zu hohes Risiko für die IMRT daraus abgeleitet werde.

Bei den Sekundärsarkomrisiken zeigen sich nur tendenzielle Änderungen für die verschiedenen Repopulationseffekte. Nachvollziehbar sinkt das EAR mit fallender Repopulation. Dabei ändert sich nichts an der Größenordnung. Die folgenden Diskussionen beschränken sich auf die Werte für die mittlere Repopulation.

5.3.1. Sekundärmalignomrisiko im bestrahlten Volumen

Das EAR im bestrahlten Volumen ist für Sekundärkarzinome und –sarkome mit FFF etwas geringer als mit FB. Diese Unterschiede waren statistisch signifikant.

Schneider (42) gibt für viele untersuchte Organe graphisch das EAR als Funktion der Dosis an. Bei der Harnblase liegt die Kurve für das Plateau-Modell im Hochdosisbereich deutlich oberhalb der anderen beiden Modelle. Obwohl diese Kurven bei einer Maximaldosis von 40 Gy enden, ist es naheliegend, dass die Ergebnisse der vorliegenden Studie, die darauf basiert, qualitativ ähnlich sind.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein EAR für sekundäres Harnblasen- und Rektumkarzinom ermittelt, das kaum einmal den Wert von 5 zusätzlichen

Erkrankungen pro 10000 bestrahlten Männern pro Jahr überschreitet. Da in der Arbeit von Schneider (48) nur eine geringfügige Zunahme bei IMRT im Vergleich zu 3D-konformaler Technik festgestellt wird, lässt sich das mit den von Murray vorgelegten Ergebnissen vereinbaren (die sich ja hauptsächlich auf einfache Techniken beziehen), bei denen entweder keine oder eine nur geringfügig erhöhte Zahl von Sekundärkarzinomen festgestellt wurde. Die Abbildung des EAR für Hirn und Zentralnervensystem zeigt bei Schneider die Kurven für alle drei Modelle nahe beieinander (42). Entsprechend ähnlich sind die Ergebnisse in der vorliegenden Studie für alle drei Modelle. Fraktionierung und Erholung haben nur einen kleinen Einfluss auf das EAR. Andererseits gibt es offensichtlich eine Abhängigkeit vom bestrahlten Volumen: Das Risiko steigt von der 2Fd-Technik über 3Fd, und koplanare IMRT bis zur nicht-koplanaren VMAT an. Eine Reduktion des Risikos durch Verkleinerung der mit hoher Dosis bestrahlten Hirnbereiche beim Einsatz von Radiochirurgie oder fraktionierter stereotaktischer Strahlentherapie wird angenommen (33). Die Risikoerhöhung bei den komplexeren Techniken stützt die These von Hall et al., die bereits in der Einführungsphase der IMRT meinten, dass der Übergang von der 3D-konformalen Therapie zur IMRT zu einem Anstieg von Sekundärmalignomen führen könne, da einerseits mehr Bestrahlungsfelder zum Einsatz kämen und damit ein größeres Volumen mit niedrigen Dosen bestrahlt wird, und andererseits die längere Strahlzeit für modulierte Felder zu mehr Durchlassstrahlung und damit einer höheren Gesamtkörperdosis führte (182). Für ältere Patienten relativiert sich das Risiko eines sekundären Hirnkarzinoms wieder: Preston et al. stellten eine Abnahme des Risikos bei zunehmenden Alter fest (51). Das gilt sowohl für das Alter bei Bestrahlung als auch für das erreichte Lebensalter.

Klinische Ergebnisse zu intrakraniellen sekundären Karzinomen bei Strahlentherapie des Hypophysenadenoms sind nur wenige zu finden. Minitti et al. hatten in einer Langzeitstudie bei 40 behandelten Patienten keinen einzigen Fall beobachtet (97). Bisher gibt es keinen Nachweis für den Anteil der Strahlentherapie an sekundären Karzinomen; die Inzidenz sekundärer Hirntumore wird auf 2% in 20 Jahren geschätzt und damit nicht als Hinderungsgrund für eine Strahlentherapie gesehen (33). Diese Größenordnung wurde in einer anderen Arbeit bestätigt (93).

Das EAR für sekundäre Sarkome ist eine Größenordnung kleiner als dasjenige für sekundäre Karzinome. Dies ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Preston

et al. (51) zu den Atombombenüberlebenden. Schneider et al. (42) schlossen aus Daten von Strahlentherapiepatienten, dass es bei therapeutischen Dosen in der gleichen Größenordnung wie für Karzinome liegen könne. Das konnte bei den vorliegenden Bedingungen nicht bestätigt werden. Dass sekundäre Knochensarkome im Prinzip selten sind, wurde schon in der frühen Arbeit von Cahan et al. festgestellt (52). Dabei wird wegen der geringeren Strahlenenergie – hauptsächlich Röntgenstrahlung im kV-Bereich - und der einfachen Techniken die Häufigkeit eher größer als heute gewesen sein. Auch zwei modernere Arbeiten zu Knochen- bzw. Weichteilsarkomen nach Strahlentherapie bei Mammakarzinom kommen zu dem Schluss, dass das Risiko sehr klein sei und keinesfalls den Vorteil der Strahlentherapie aufhebe (53,56).

Brenner et al. stellten bei Patienten, die wegen Prostatakarzinom bestrahlt worden waren, im Vergleich zur Kontrollgruppe, die nur operiert worden war, eine höhere Rate an Sarkomen im bestrahlten Bereich fest (58). Im Verhältnis zu den soliden sekundären Blasen- und Rektumtumoren lag der Anteil zwar höher als nach den in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Modellrechnungen (9/58 bzw. 9/18), aber tendenziell ebenfalls deutlich niedriger. Da diese Studie einen Zeitraum umfasst (1973 – 1993), in dem die Pläne noch simulationsgestützt nach Tabelle, 2D geplant oder bestenfalls 3D-konformal durchgeführt wurden, dürfte auch der Anteil der mit hoher Dosis bestrahlten Knochenmasse deutlich größer gewesen sein. Eine der noch neueren Arbeiten über sekundäre Sarkome nach Strahlentherapie kommt zu dem Schluss, dass noch weitere Untersuchungen notwendig seien, um die Dosisabhängigkeit von der vorausgegangenen Strahlentherapie zu bestimmen (55).

5.3.2. Sekundärmalignomrisiko in der Peripherie

Eine direkte Zunahme der peripheren Dosis wegen längerer Strahlzeiten oder größerer MU-Werte, wie dies früher gelegentlich angenommen wurde (4,182), und auch den Berechnungen bei Followill et al. zugrunde liegt, hat sich in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt, wie die Vergleiche der peripheren Dosis bei IMRT und VMAT zeigen.

Für beide Entitäten und beide Bestrahlungstechniken (IMRT und VMAT) war die Dosis in der Peripherie mit FFF kleiner als mit FB. Wie in der Einführung beschrieben, ist dies vor allem darauf zurückzuführen, dass der Ausgleichskörper auch als Streukörper wirkt. Kragl et al. (31) und Georg et al. (30) wiesen darauf hin, dass die periphere Dosis eine komplexe Funktion ist, die von vielen Faktoren abhängt, z.B. dem Abstand vom Primärstrahl und dem Design des Strahlerkopfes; dieser wiederum beinhaltet Ablenkmagnete, Form und Material von Abschirmmaterial und weiteres.

Das Weglassen des Ausgleichkörpers beseitigt die Hauptquelle primärer Photonenstreuung im Strahlerkopf und erklärt so die kleineren Messwerte, wie sie auch von Alvarez et al. (46) und Dobler et al. (88) mit ähnlichem Experimentaufbau wie beim Prostatakarzinom, aber anderen Tumorlokalisationen beobachtet wurden. Dobler et al. kommen in einem Kongressbeitrag über den Nutzen von FFF bei normofraktionierter Strahlentherapie verschiedener Tumorlokalisationen, der auch Teile der vorliegenden Arbeit umfasst, zu dem Schluss, dass dies der einzige allgemeine Vorteil ist (183). Eine ähnliche Dosisreduktion sehen auch Bell et al. (83) mit anderer Gerätetechnik bei Messungen im Alderson-Phantom und Kragl et al. (31) bei IMRT-Messungen mit verschiedenen Dosimetriesystemen. Ähnlich wie bei Bell et al. wurde in der vorliegenden Arbeit festgestellt, dass die Mittelwerte der peripheren Dosis mit zunehmendem Abstand abnahmen. Allerdings galt dies nicht für jeden Einzelfall, wenn z.B. bei individuellen Prostatabestrahlungsplänen die Dosis im Bereich der Schilddrüse und des Ösophagus miteinander verglichen wurden. Hier spielen die Einflüsse der Durchlassstrahlung am Strahlerkopf eine Rolle, die auch von der aktuellen Kollimatorkonfiguration abhängen. Näher zum Isozentrum und damit zum Zielvolumen nimmt der Einfluss der Streuung im Patienten zu.

VMAT im Vergleich zur IMRT führt zu einer geringeren peripheren Dosis. Dies wurde auch in den oben erwähnten Publikationen (46,83,88) berichtet und erscheint etwas widersprüchlich zur größeren mittleren Anzahl an MU. Nicht in allen aufgeführten Arbeiten sind jedoch die MU dokumentiert, und in einer Arbeit war bei einer Vergleichsgruppe IMRT – VMAT der Mittelwert der MU bei IMRT größer. Offensichtlich spielt auch hier die jeweilige Kollimatorkonfiguration eine wichtige Rolle. Eine Reihe weiterer Arbeiten berichtet von überwiegend höheren MU-Werten bei IMRT als bei VMAT (68,73,79,168). Allerdings handelte es sich hier um Sliding-Window-IMRT im Vergleich zu RadpidArc®, also die technischen Umsetzungen eines anderen

Herstellers. Bei mARC – wiederum eine andere technische Umsetzung - im Vergleich zu IMRT wurde im Wesentlichen kein Unterschied der MU gesehen (166).

Die resultierende periphere Dosis führt in der Betriebsart FB zu einem auch statistisch signifikant erhöhten Sekundärkarzinomrisiko in der Peripherie. Das Hauptrisiko für Sekundärmalignome im bestrahlten Bereich liegt jedoch deutlich höher. Dorr und Herrmann sehen das Entstehen von Sekundärtumoren vor allem im Randbereich des Planungszielvolumens, der mit weniger als 6 Gy belastet wird (184–186).

In der Einleitung wurden mehrere Arbeiten genannt, in denen die periphere Dosis in den Betriebsarten FB und FFF gemessen und verglichen wurde. Aber in nur einer Arbeit wurde daraus auch das Sekundärkarzinomrisiko nach dem linearen Modell errechnet (85). Die kleine Stichprobe von drei Patienten mit Prostatakarzinom ließ keine statistisch signifikanten Aussagen zu. Das Risiko lag in der gleichen Größenordnung wie in der vorliegenden Arbeit.

Das Sekundärmalignomrisiko ist nicht das einzige Risiko dem Strahlentherapiepatienten mit Prostatakarzinom und Hypophysenadenom ausgesetzt sind. Deshalb können die vorliegenden Ergebnisse die Entscheidung für eine bestimmte Technik nur unterstützen, aber andere Faktoren müssen berücksichtigt werden. Snead et al. vermuteten 2008, dass moderne Techniken wie IMRT und Protonentherapie die Toxizität der Strahlentherapie beim Hypophysenadenom verringern würden (98).

Das Sekundärmalignomrisiko muss natürlich bei äquivalenter Planqualität so gering wie möglich sein. Es ist jedoch in keinem Fall so hoch, dass von einer Strahlentherapie generell abgesehen werden sollte, da die Latenzzeit für ein Sekundärmalignom im Bereich von einigen Jahren bis Jahrzehnten liegt, die Überlebenszeit bei erfolgloser Therapie von bösartigen Tumoren in der Regel deutlich kürzer ist. Dorr und Herrmann gehen davon aus, dass auch bei höheren Sekundärtumorraten als sie bisher vermutet werden, die gerechtfertigte Indikation für Strahlentherapie vorliegt (186).

6. Zusammenfassung

Seit wenigen Jahren wird die ausgleichskörperfreie Betriebsart FFF kommerziell für die Strahlentherapie mit Linearbeschleunigern angeboten. Ursprünglich war sie gedacht zur Erhöhung der Dosisleistung und die daraus resultierende Verkürzung der Bestrahlungszeit bei stereotaktischen, gering fraktionierten Bestrahlungen. Da aktuelle fluenzmodulierende Bestrahlungstechniken wie IMRT und VMAT keine ausgeglichene Fluenz mehr erfordern, kann diese Betriebsart nun auch in der normofraktionierten Strahlentherapie bei praktisch allen Lokalisationen zum Einsatz gebracht werden. Der Ausgleichskörper bewirkt jedoch nicht nur eine ausgeglichene Fluenz der Photonen im Bestrahlungsfeld, sondern ist auch eine Quelle für Streustrahlung. Deshalb wurde diskutiert, dass die Strahlenbelastung der Patienten in Bereichen, die nicht direkt bestrahlt werden, mit dieser Betriebsart wahrscheinlich reduziert werden könne. Da Strahlung prinzipiell sekundäre Malignome auslösen kann, sollte in der Betriebsart FFF das Risiko dafür reduziert sein.

Die Auswirkungen der neuen Betriebsart sollten zum einen hinsichtlich der Planqualität bei verschiedenen Bestrahlungstechniken untersucht werden; dabei spielt auch die technische Umsetzbarkeit eine wichtige Rolle, die mit dosimetrischer Planverifikation kontrolliert wurde. Zum anderen sollte das Sekundärmalignomrisiko mit Hilfe von Modellbetrachtungen und Dosismessungen in einzelnen Punkten quantifiziert werden. In zweiter Linie wurden Unterschiede der Bestrahlungstechniken ausgewertet.

Zwei Patientengruppen wurden exemplarisch ausgewählt, um diese Untersuchungen durchzuführen: Die erste bestand aus 10 Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom, die zweite aus 11 Patienten mit Hypophysenadenom. Ein Linearbeschleuniger vom Typ Synergy™ mit Agility™-Kopf und das Bestrahlungsplanungssystem Oncentra® kamen zum Einsatz. Die dosimetrische Planverifikation erfolgte mit den Detektor-Arrays MatrixxEvolution der Firma IBA und SRS MapCheck® der Firma SunNuclear. Die Planqualität wurde anhand folgender Parameter ausgewertet: Homogenitäts- und Konformitätsindex, Dosis an Risikoorganen und Bestrahlungszeit. Das Sekundärmalignomrisiko wurde mit unterschiedlichen Modellen ausgewertet. Im bestrahlten Bereich wurden aus dem Bestrahlungsplanungssystem exportierte Dosis-Volumen-Dateien ausgewertet, in der entfernteren Peripherie wurden Dosismessungen an ausgewählten Punkten in anthropomorphen Phantomen durchgeführt.

Hinsichtlich der Belastung der Risikoorgane waren die Bestrahlungspläne für beide Betriebsarten mit und ohne Ausgleichskörper und in beiden Patientengruppen im Wesentlichen vergleichbar. Ähnlich war dies beim Homogenitäts- und Konformitätsindex; beim Konformitätsindex gab es einen statistisch signifikanten Vorteil in der Anwendung von IMRT mit FFF. Im Vergleich der Bestrahlungstechniken IMRT und VMAT waren beide Indizes besser bei Anwendung der VMAT. Die Bestrahlungszeiten lagen bei beiden Betriebsarten und Patientengruppen im gleichen Rahmen. Auch hier zeigte sich im Vergleich der Bestrahlungstechniken ein klarer Vorteil der VMAT, bei der die Bestrahlungszeiten nur etwa ein Drittel der bei der IMRT benötigten betragen.

Die dosimetrische Planverifikation ergab, dass beide Betriebsarten und Bestrahlungstechniken problemlos mit klinisch erforderlicher Genauigkeit umgesetzt werden können.

In der Betriebsart FFF war das Sekundärmalignomrisiko im bestrahlten Bereich geringer als mit Ausgleichskörper. Das Risiko für sekundäre Sarkome war etwa eine Größenordnung kleiner als dasjenige für sekundäre Karzinome. Bei den Hypophysenadenomen zeichnet sich eine Abhängigkeit des Sekundärkarzinomrisikos für Hirntumore vom bestrahlten Volumen ab. Hier ist das Risiko bei VMAT höher als bei IMRT. In der Peripherie ließ sich aus den Punktmessungen ein statistisch signifikant geringeres Sekundärkarzinomrisiko in der Betriebsart FFF ableiten. Das Sekundärkarzinomrisiko in der Peripherie ist bei VMAT geringer als bei IMRT. Da dieses Risiko deutlich kleiner ist, als das im bestrahlten Bereich, dürfte es für eine klinische Entscheidung nur eine untergeordnete Rolle spielen.

Die ausgleichskörperfreie Betriebsart FFF trägt für die untersuchten Entitäten zu einer Reduktion des Sekundärmalignomrisikos bei. Ein genereller Zeitgewinn wird nicht nachgewiesen. Bei VMAT ist die Behandlungszeit kürzer als bei der IMRT und erhöht damit den Patientenkomfort bei gleichzeitiger Reduktion der intrafraktionellen Organbewegungswahrscheinlichkeit. Beim Hypophysenadenom ist allerdings ein etwas höheres Sekundärkarzinomrisiko für das Hirngewebe mit dieser Technik zu berücksichtigen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Dosisvorgaben in beiden Betriebsarten, mit und ohne Ausgleichskörper (FB und FFF) ähnlich gut eingehalten

werden. Die Auswirkungen auf die Qualitätsindizes für Homogenität und Konformität (HI und CI) zeigten kleine Vorteile für FFF, die in Einzelfällen statistisch signifikant waren. Statistisch signifikante Unterschiede bei den Bestrahlungszeiten wurden nicht gefunden. Das Sekundärmalignomrisiko im bestrahlten Bereich (EAR_{ges}^{Plan}) und in der Peripherie (EAR_{ges}^{PD}) lässt sich mit FFF statistisch signifikant gegenüber der Betriebsart FB senken.

7. Anmerkung

Wesentliche Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht; zur Planqualität beim Prostatakarzinom zunächst als Tagungsbeitrag, dann als Artikel in einem Peer-reviewed Journal: (187,188); zum Sekundärkarzinomrisiko beim Prostatakarzinom ein Tagungsbeitrag (157). Zur Planqualität beim Hypophysenadenom wurde ein Tagungsbeitrag publiziert (189), und ein Artikel über Planqualität und Sekundärmalignomrisiko erschien bei einem Peer-reviewed Journal (191). Ein weiterer Tagungsbeitrag über den Vergleich der beiden Planungssysteme wurde ebenfalls angenommen (192). Die Zahlenwerte in den genannten Beiträgen weichen im Einzelnen von den jetzt vorliegenden aufgrund von Aktualisierungen und Korrekturen ab, andere Schlussfolgerungen wurden daraus nicht gezogen.

Diese Arbeiten wurden an den entsprechenden Stellen wegen der weitreichenden Bezüge nicht zitiert. Die Publikationen sind Voraussetzung für die Zulassung der Arbeit als Dissertation nach §7 (5) und §9 (1) der Promotionsordnung (193).

8. Verwendete Abkürzungen

CI	Conformity index, Konformitätsindex
CT	Computertomographie
CTV	Clinical target volume, Klinisches Zielvolumen
DVO	Dose volume objective, Dosis-Volumen-Zielvorgabe
DT	Delivery time, Bestrahlungszeit
EAR	Excess absolute risk, erhöhtes absolutes Risiko
FB	Flattened beam, ausgeglichenes Feld mit Ausgleichskörper
FFF	Flattening filter free, ohne Ausgleichskörper
GTV	Gross tumor volume, Makroskopisches Tumolvolumen
HI	Homogeneity index, Homogenitätsindex
IMRT	Intensity modulated radiotherapy, Intensitätsmodulierte Strahlentherapie
MLC	Multi leaf collimator, Lamellenkollimator
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MU	Monitor units, Monitoreinheiten
OAR	Organ at risk, Risikoorgan
OED	Organ equivalent dose, organäquivalente Dosis
PD	Peripheral dose, periphere Dosis
PLCT	Bestrahlungsplanungs-Computertomographie
PTV	Planning target volume, Planungszielvolumen
RED	Risk equivalent dose, Risikoäquivalente Dosis
ROI	Region of interest, Interessensregion
RTPS	Radiotherapy treatment planning system, Bestrahlungsplanungssystem
SIB	Simultaneous integrated boost, Simultan integrierter Boost
TV	Target volume, Zielvolumen
UKR	Universitätsklinikum Regensburg
VMAT	Volumetric modulated arc therapy, volumenmodulierte Rotationsbestrahlung
XVMC	Monte Carlo-Code zur Berechnung der Dosis bei Photonenbestrahlung

Tabelle 9. Verwendete Abkürzungen

Zur besseren Vergleichbarkeit mit der internationalen Literatur werden in der vorliegenden Arbeit ausschließlich die Abkürzungen für die verbreiteten englischen Begriffe verwendet. Für Bestrahlungsfelder mit Ausgleichskörper hat sich bisher keine einheitliche Abkürzung durchgesetzt. Neben FB sind auch WFF (with flattening filter), FF (Flattening filter) und STD (Standard) verwendet worden. SI-Einheiten und Symbole, die nur in Formeln verwendet wurden, sind nicht aufgeführt.

9. Anlagen

Anlage 1 - Selbständigkeitserklärung

Ich, Treutwein Marius, geboren am 12.03.1960 in Schweinfurt, erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg, 01.10.2019

Ort, Datum

Unterschrift

Anlage 2 – Dateibeispiel mit Dosis-Volumen-Informationen

Patient: 01 Prostata
 Patient Id: XXXXX
 Case: 2.5mm

Absolute Dose - [Gy]
 Relative Volume - [%]
 cumulative mode

Normalization: Not set

Dose: IMRT FB
 ROI: Bladder

Bin	Dose	Volume
001	0.000	100.000
002	21.224	100.000
003	21.491	99.960
004	21.758	99.920
005	22.025	99.826
006	22.292	99.731
007	22.559	99.601
008	22.826	99.457
009	23.093	99.305
010	23.360	99.173
011	23.627	98.999
012	23.895	98.836
013	24.162	98.636
014	24.429	98.476
015	24.696	98.225
016	24.963	98.038
017	25.230	97.762
018	25.497	97.553
019	25.764	97.260
020	26.031	96.961
021	26.298	96.641
022	26.565	96.224
023	26.832	95.895
024	27.099	95.511
025	27.366	95.144
026	27.633	94.768
027	27.900	94.209
028	28.167	93.568
029	28.434	92.874
030	28.701	92.101
031	28.968	91.254
032	29.235	90.412
033	29.502	89.597
034	29.769	88.678
035	30.036	87.813
036	30.303	86.853
037	30.570	85.998
038	30.837	85.168
039	31.104	84.458
040	31.371	83.688
041	31.638	83.022
042	31.905	82.129
043	32.172	81.500
044	32.439	80.698
045	32.706	80.056
046	32.973	79.199
047	33.240	78.509
048	33.507	77.726
049	33.774	77.006
050	34.041	76.182
051	34.308	75.348
052	34.575	74.571
053	34.842	73.854

Abbildung 26. Beginn einer Textdatei mit Dosis-Volumen-Information, die aus dem RTPS exportiert wurde.

Anlage 3 – Messwerte und Dosiswerte in peripheren Punkten

Messwerte und Dosiswerte in den peripheren Messpunkten beim Prostatakarzinom

IMRT und VMAT Prostata									
Datum:	22.06.2017	alle Dosimeter Integral Dosisleistung dt, kammer 0,3 cm ³ , Low							
Linac:	L2								
Luftdruck:	966 mbar	luftdichtekorrektur:	1,06475161			k _{Q, FB}	0,987		
Temperatur:	24,5°C					k _{Q, FFF}	0,988		
Plan	RW3 (unkorr)	Thorax (unkorr)	Hals (unkorr)	Zeit in s	RW3 (korr)	Thorax (korr)	Hals (korr)		
Dosimet ^{err}	U3	UR	U2		d_stack/m Gy	d_esoph/m Gy	d_thyr/mG y	Treatmod	Filtermod
01-V-FB	3,47	0,726	1,186		3,647	0,763	1,246	v	fb
01-I-FB	4,153	1,268	1,188		4,364	1,333	1,248	i	fb
01-V-FFF	2,764	0,62	0,6615		2,908	0,652	0,696	v	fff
01-I-FFF	3,538	1,207	1,072		3,722	1,270	1,128	i	fff
02-V-FB	2,92	1,03	1,211		3,069	1,082	1,273	v	fb
02-I-FB	3,661	1,425	1,307		3,847	1,498	1,374	i	fb
02-V-FFF	2,339	0,622	0,5805		2,461	0,654	0,611	v	fff
02-I-FFF	3,312	1,4	1,251		3,484	1,473	1,316	i	fff
03-V-FB	3,679	0,92	0,9576		3,866	0,967	1,006	v	fb
03-I-FB	4,331	1,436	1,303		4,551	1,509	1,369	i	fb
03-V-FFF	3,228	0,674	0,6534		3,396	0,709	0,687	v	fff
03-I-FFF	3,74	1,181	0,9909		3,934	1,242	1,042	i	fff
04-V-FB	3,947	1,162	1,237		4,148	1,221	1,300	v	fb
04-I-FB	4,074	1,523	1,336		4,281	1,601	1,404	i	fb
04-V-FFF	3,366	0,775	0,6867		3,541	0,815	0,722	v	fff
04-I-FFF	3,562	1,424	1,252		3,747	1,498	1,317	i	fff
05-V-FB	3,66	1,171	1,293		3,846	1,231	1,359	v	fb
05-I-FB	3,927	1,533	1,372		4,127	1,611	1,442	i	fb
05-V-FFF	3,144	0,676	0,5949		3,307	0,711	0,626	v	fff
05-I-FFF	3,414	1,315	1,119		3,591	1,383	1,177	i	fff
06-V-FB	3,068	1,16	1,315		3,224	1,219	1,382	v	fb
06-I-FB	3,717	1,353	1,187		3,906	1,422	1,247	i	fb
06-V-FFF	2,481	0,639	0,621		2,610	0,672	0,653	v	fff
06-I-FFF	3,221	1,127	0,9144		3,388	1,186	0,962	i	fff
07-V-FB	2,595	1,031	1,118		2,727	1,083	1,175	v	fb
07-I-FB	3,191	1,198	1,086		3,353	1,259	1,141	i	fb
07-V-FFF	2,086	0,607	0,5562		2,194	0,639	0,585	v	fff
07-I-FFF	2,773	1,149	1,009		2,917	1,209	1,061	i	fff
08-V-FB	3,3	1,086	1,141		3,468	1,141	1,199	v	fb
08-I-FB	4,158	1,496	1,294		4,370	1,572	1,360	i	fb
08-V-FFF	2,89	0,676	0,5976		3,040	0,711	0,629	v	fff
08-I-FFF	3,726	1,405	1,205		3,920	1,478	1,268	i	fff
09-V-FB	2,781	0,936	0,9981		2,923	0,984	1,049	v	fb
09-I-FB	3,335	1,28	1,111		3,505	1,345	1,168	i	fb
09-V-FFF	2,173	0,585	0,5013		2,286	0,615	0,527	v	fff
09-I-FFF	2,896	1,136	0,9306		3,047	1,195	0,979	i	fff
10-V-FB	2,818	0,998	1,137		2,961	1,049	1,195	v	fb
10-I-FB	3,428	1,349	1,181		3,603	1,418	1,241	i	fb
10-V-FFF	2,326	0,596	0,5247		2,447	0,627	0,552	v	fff
10-I-FFF	2,881	1,067	0,8559		3,031	1,122	0,900	i	fff

Tabelle 10. Messwerte und daraus berechnete Dosiswerte in den peripheren Messpunkten. In der ersten Spalte geben die ersten zwei Stellen die Patientennummer an, dann folgt V für VMAT bzw. I für IMRT, die dritte Zeichengruppe steht für die Betriebsart.

Messwerte und Dosiswerte in den peripheren Messpunkten beim Hypophysenadenom

Hypophysenstudie - Dosimetrie									
Korrekturfaktoren		Datum	14.06.2018	27.06.2018	29.06.2018	21.12.2018			
p ₀ /mbar	1013	T /°C	24	24	24	23,5			
T ₀ /°C	20	p /mbar	967,5	972,5	966,5	964,5	k _{Q, FB}	0,987	
		k _{PT}	1,06	1,06	1,06	1,06	k _{Q, FFF}	0,988	
PatNr	Plan	Datum	Ablesewert U2 /mGy	Ablesewert U3 / µGy	U2 SD Dosis/mGy	U3 Oes. Dosis/mGy	Zeit /s		
1	2Fd	21.12.2018	6,114	424,2	6,41	0,44	75,8		
1	3Fd	21.12.2018	4,998	574,5	5,24	0,603	108,3		
1	IMRT9FB	14.06.2018	5,945	411,0	6,23	0,431	165,5		
1	IMRT9FFF	14.06.2018	3,775	338,0	3,96	0,354	165,0		
1	VMAT1FB	14.06.2018	2,283	424,8	2,39	0,445	66,6		
1	VMAT1FFF	14.06.2018	1,799	310,6	1,89	0,326	68,2		
2	2Fd	21.12.2018	6,791	561,6	7,12	0,59	74,5		
2	3Fd	21.12.2018	6,415	781,8	6,73	0,820	103,4		
2	IMRT9FB	27.06.2018	7,12	630,6	7,46	0,661	170,0		
2	IMRT9FFF	27.06.2018	5,043	513,6	5,29	0,539	182,9		
2	VMAT1FB	27.06.2018	3,839	664,5	4,02	0,696	72,6		
2	VMAT1FFF	27.06.2018	3,198	507,0	3,35	0,532	84,8		
3	2Fd	21.12.2018	6,258	458,1	6,56	0,48	77,0		
3	3Fd	21.12.2018	4,964	587,7	5,21	0,617	100,3		
3	IMRT9FB	29.06.2018	6,067	450,6	6,36	0,472	170,1		
3	IMRT9FFF	29.06.2018	3,726	311,1	3,91	0,326	171,0		
3	VMAT1FB	29.06.2018	2,209	442,2	2,31	0,463	67,8		
3	VMAT1FFF	29.06.2018	1,753	314,1	1,84	0,329	70,8		
4	2Fd	21.12.2018	6,548	553,8	6,87	0,58	73,9		
4	3Fd	21.12.2018	6,336	779,7	6,65	0,818	104,0		
4	IMRT9FB	29.06.2018	6,624	631,8	6,94	0,662	178,6		
4	IMRT9FFF	29.06.2018	4,941	519,9	5,18	0,545	201,3		
4	VMAT1FB	29.06.2018	3,658	604,5	3,83	0,633	66,1		
4	VMAT1FFF	29.06.2018	2,972	444,6	3,12	0,466	75,3		
5	2Fd	21.12.2018	6,486	515,7	6,80	0,54	76,2		
5	3Fd	21.12.2018	5,691	659,1	5,97	0,691	106,3		
5	IMRT9FB	29.06.2018	6,386	552,8	6,69	0,579	168,4		
5	IMRT9FFF	29.06.2018	4,145	397,9	4,35	0,417	162,6		
5	VMAT1FB	29.06.2018	3,009	567,3	3,15	0,594	67,2		
5	VMAT1FFF	29.06.2018	2,398	418,5	2,51	0,439	87,7		
6	2Fd	21.12.2018	6,472	537	6,79	0,56	75,5		
6	3Fd	21.12.2018	5,905	721,8	6,19	0,757	110,8		
6	IMRT9FB	29.06.2018	6,556	604,8	6,87	0,634	178,0		
6	IMRT9FFF	29.06.2018	4,628	472,5	4,85	0,495	182,7		
6	VMAT1FB	29.06.2018	3,361	571,2	3,52	0,598	77,3		
6	VMAT1FFF	29.06.2018	2,787	433,8	2,92	0,455	77,5		
7	2Fd	21.12.2018	6,546	573	6,87	0,60	75,6		
7	3Fd	21.12.2018	6,454	801,3	6,77	0,841	104,9		
7	IMRT9FB	29.06.2018	6,871	670,2	7,20	0,702	185,9		
7	IMRT9FFF	29.06.2018	4,958	527,4	5,20	0,553	178,0		
7	VMAT1FB	29.06.2018	3,678	607,8	3,85	0,637	74,0		
7	VMAT1FFF	29.06.2018	3,133	480,3	3,29	0,504	78,2		
8	2Fd	21.12.2018	7,19	692,7	7,54	0,73	73,2		
8	3Fd	21.12.2018	7,404	963,6	7,77	1,011	104,2		
8	IMRT9FB	27.06.2018	8,096	898,2	8,48	0,941	193,0		
8	IMRT9FFF	27.06.2018	6,365	759,5	6,67	0,796	214,6		
8	VMAT1FB	27.06.2018	4,61	747,3	4,83	0,783	73,3		
8	VMAT1FFF	27.06.2018	3,857	570,3	4,04	0,598	76,6		
9	2Fd	21.12.2018	6,171	465,3	6,47	0,49	74,4		
9	3Fd	21.12.2018	5,35	631,8	5,61	0,663	104,1		
9	IMRT9FB	29.06.2018	6,07	468,9	6,36	0,491	164,8		
9	IMRT9FFF	29.06.2018	3,938	338,8	4,13	0,355	174,4		
9	VMAT1FB	29.06.2018	2,417	480,6	2,53	0,503	65,0		
9	VMAT1FFF	29.06.2018	1,953	350,1	2,05	0,367	71,8		
10	2Fd	21.12.2018	7,105	656,7	7,45	0,69	78,2		
10	3Fd	21.12.2018	6,8	870,3	7,13	0,913	105,2		
10	IMRT9FB	29.06.2018	7,635	790,2	8,00	0,828	183,7		
10	IMRT9FFF	29.06.2018	5,661	636,6	5,94	0,668	190,9		
10	VMAT1FB	29.06.2018	4,623	723,9	4,84	0,758	70,9		
10	VMAT1FFF	29.06.2018	3,82	549,0	4,01	0,576	78,6		
11	2Fd	21.12.2018	6,397	544,8	6,71	0,57	73,3		
11	3Fd	21.12.2018	5,928	734,4	6,22	0,770	101,5		
11	IMRT9FB	29.06.2018	6,501	632,4	6,81	0,662	177,0		
11	IMRT9FFF	29.06.2018	4,325	478,2	4,54	0,501	172,6		
11	VMAT1FB	29.06.2018	3,027	538,2	3,17	0,564	71,9		
11	VMAT1FFF	29.06.2018	2,527	402,0	2,65	0,422	82,5		

Tabelle 11. Messwerte und daraus berechnete Dosiswerte in den peripheren Messpunkten beim Hypophysenadenom.

Anlage 4 - Sekundärmalignomrisiken in erweiterter Darstellung für mehrere Modelle bzw. Repopulierungs- und Reparaturreffekte

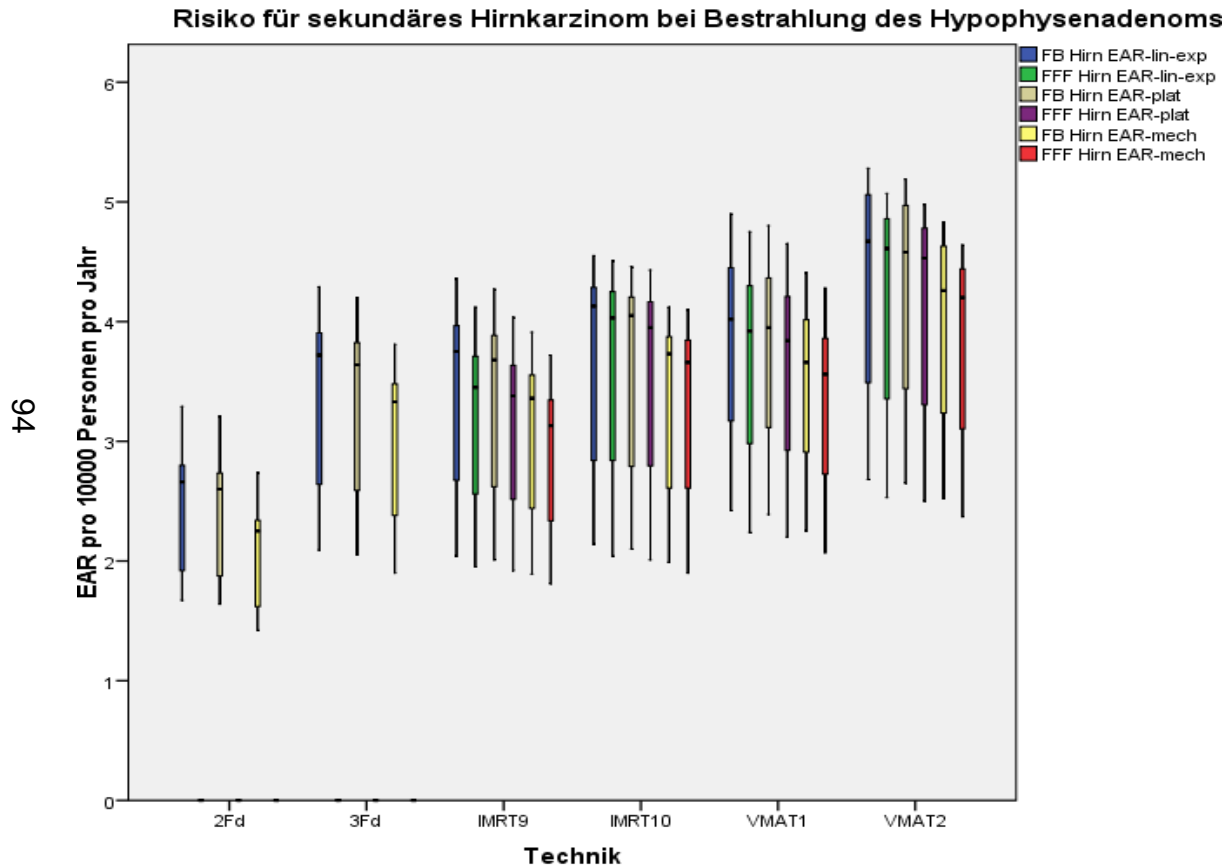


Abbildung 27. Boxplot des EAR für cerebrales Sekundärkarzinom beim Hypophysenadenom über je 11 Pläne, aufgeschlüsselt nach den Techniken und Betriebsarten.

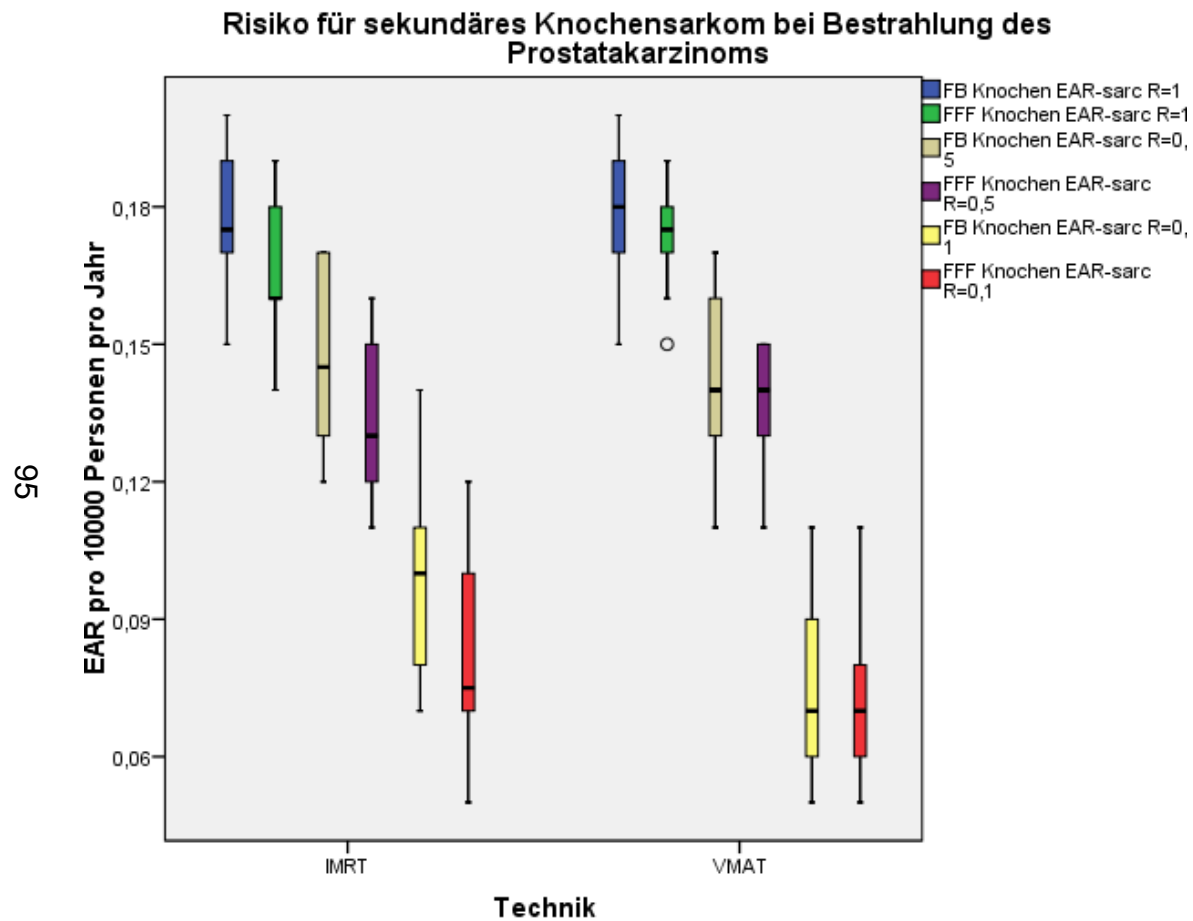


Abbildung 28. Boxplot des EAR für sekundäres Knochensarkom beim Prostatakarzinom über je 10 Pläne, aufgeschlüsselt nach den Techniken und Betriebsarten.

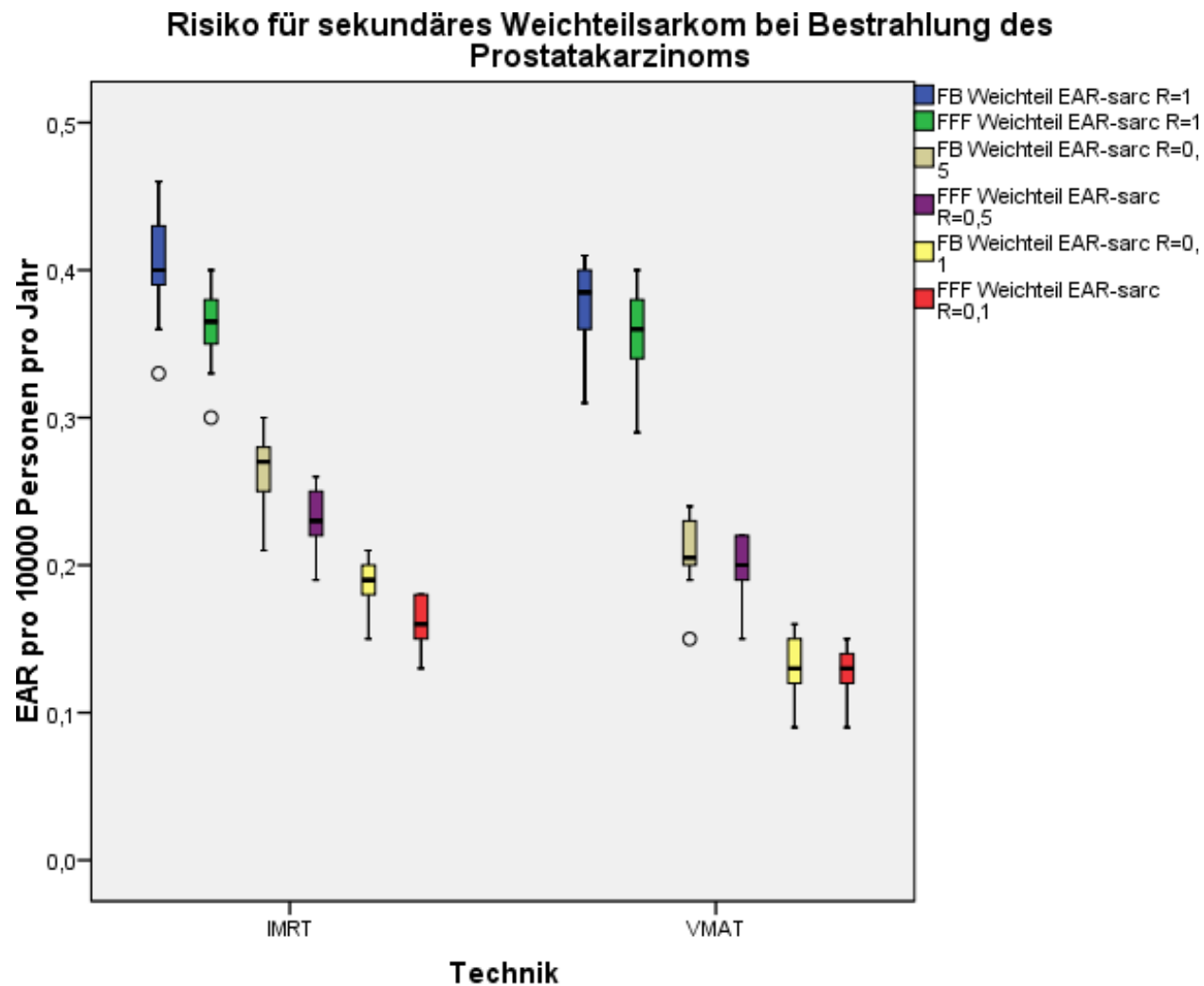


Abbildung 29. Boxplot des EAR für sekundäres Weichteilsarkom beim Prostatakarzinom über je 10 Pläne, aufgeschlüsselt nach den Techniken und Betriebsarten.

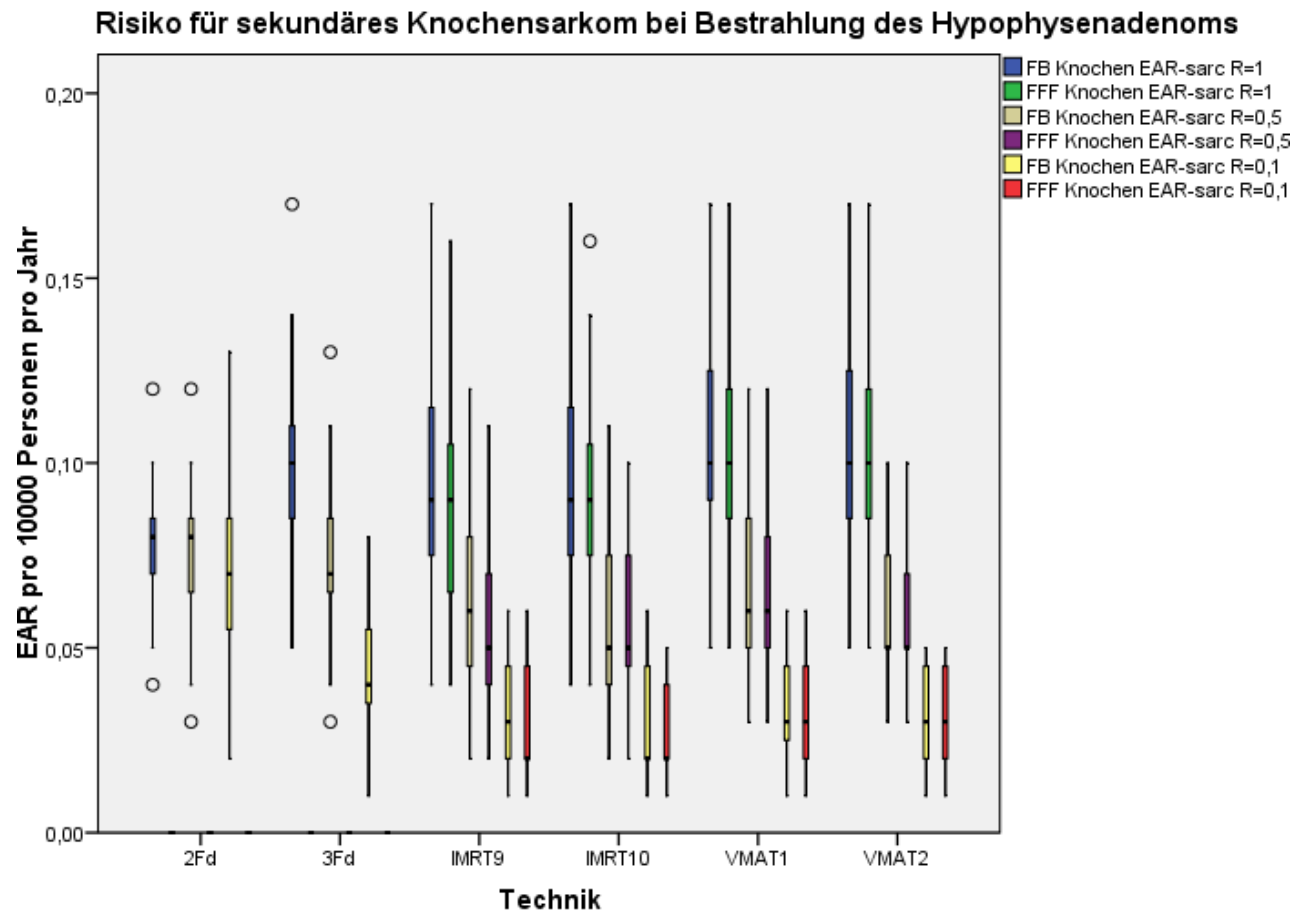


Abbildung 30. Boxplot des EAR für sekundäres Knochensarkom beim Hypophysenadenom über je 11 Pläne, aufgeschlüsselt nach den Techniken und Betriebsarten.

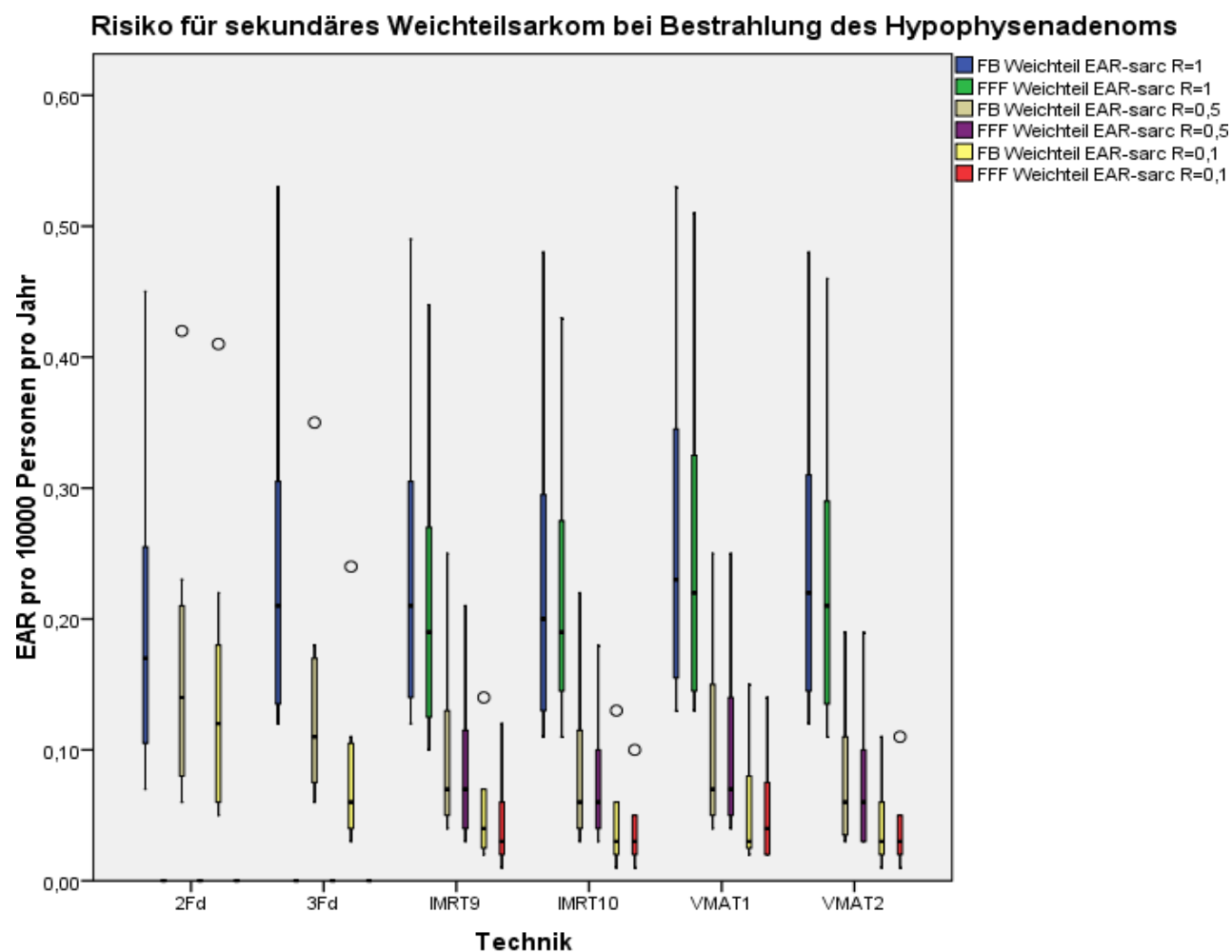


Abbildung 31. Boxplot des EAR für sekundäres Weichteilsarkom beim Hypophysenadenom über je 11 Pläne, aufgeschlüsselt nach den Techniken und Betriebsarten.

Anlage 5 - Tabellen zur Bonferroni-Holm - Korrektur

			Vergleich FB versus FFF		
n = 5		HI, CI ^{PTV} , DT, EAR _{ges} ^{Plan} , EAR _{ges} ^{PD}			
lin-exp Modell IMRT			lin-exp Modell VMAT		
Variable	p _i	Position	Variable	p _i	Position
HI	0,808	5	HI	0,15	4
CI ^{PTV}	0,001	2	CI ^{PTV}	0,049	3
DT	0,534	4	DT	0,741	5
EAR _{ges} ^{Plan}	0,004	3	EAR _{ges} ^{Plan}	0,001	2
EAR _{ges} ^{PD}	0	1	EAR _{ges} ^{PD}	0	1
Plateau-Modell IMRT			Plateau-Modell VMAT		
Variable	p _i	Position	Variable	p _i	Position
HI	0,808	5	HI	0,15	4
CI ^{PTV}	0,001	3	CI ^{PTV}	0,049	3
DT	0,534	4	DT	0,741	5
EAR _{ges} ^{Plan}	0	1-2	EAR _{ges} ^{Plan}	0	1-2
EAR _{ges} ^{PD}	0	1-2	EAR _{ges} ^{PD}	0	1-2
Mechanist. Modell IMRT			Mechanist. Modell VMAT		
Variable	p _i	Position	Variable	p _i	Position
HI	0,808	5	HI	0,15	4
CI ^{PTV}	0,001	3	CI ^{PTV}	0,049	3
DT	0,534	4	DT	0,741	5
EAR _{ges} ^{Plan}	0	1-2	EAR _{ges} ^{Plan}	0,001	2
EAR _{ges} ^{PD}	0	1-2	EAR _{ges} ^{PD}	0	1

Tabelle 12. Die Tabelle zeigt die p-Werte der ausgewerteten Parameter für das Gesamtkollektiv von 21 Patienten. Die grün hervorgehobenen Positionen gelten nach Bonferroni-Holm – Korrektur als statistisch signifikant entsprechend den Signifikanzniveaus aus Tabelle 5 in Abschnitt 3.6.

Literaturverzeichnis

1. Rassow J, Reich H, Trier JO. Teilchenbeschleuniger für Anwendungen in der Medizin. In: Reich H, editor. Dosimetrie ionisierender Strahlung, Grundlagen und Anwendungen. Stuttgart: Teubner; 1990. p. 155–70.
2. Krieger H. Strahlungsquellen für Technik und Medizin. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden; 2013.
3. O'Brien PF, Gillies BA, Schwartz M, Young C, Davey P. Radiosurgery with unflattened 6-MV photon beams. *Med Phys*. 1991;18(3):519–21. doi:10.1118/1.596656
4. Vassiliev ON, Titt U, Kry SF, Pönisch F, Gillin MT, Mohan R. Monte Carlo study of photon fields from a flattening filter-free clinical accelerator. *Med Phys*. 2006;33(4):820–7. doi:10.1118/1.2174720
5. Mackie TR, Holmes T, Swerdloff S, Reckwerdt P, Deasy JO, Yang J, Paliwal B, Kinsella T. Tomotherapy: A new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. *Med Phys*. 1993;20(6):1709–19. doi:10.1118/1.596958
6. Sixel KE, Faddegon BA. Calculation of x-ray spectra for radiosurgical beams. *Med Phys*. 1995;22(10):1657–61. doi:10.1118/1.597426
7. Zhu TC, Bjarngard BE. The fraction of photons undergoing head scatter in X-ray beams. *Phys Med Biol*. 1995;40(6):1127–34. doi:10.1088/0031-9155/40/6/011
8. Cashmore J. The characterization of unflattened photon beams from a 6 MV linear accelerator. *Phys Med Biol*. 2008;53(7):1933–46. doi:10.1088/0031-9155/53/7/009
9. Kragl G, af Wetterstedt S, Knäusl B, Lind M, McCavana P, Knöös T, McClean B, Georg D. Dosimetric characteristics of 6 and 10MV unflattened photon beams. *Radiother Oncol*. 2009;93(1):141–6. doi:10.1016/j.radonc.2009.06.008
10. Ting J. MO-A-BRB-02: Facts and Fiction of Flattening Filter Free (FF-FFF) X-Rays Beams. *Med Phys*. 2012;39(6Part20):3861–2. doi:10.1118/1.4735765
11. Bogner L. Intensitätsmodulierte konformale Strahlentherapie: Entwicklung optimierter Planungsverfahren zur Photonentherapie auf der Basis eines inversen Monte-Carlo-Algorithmus mit Vergleichsuntersuchungen zur Protonenstrahlung [Habilitationsschrift]. Regensburg: Universität Regensburg; 2000.
12. Brahme A. Design Principles and Clinical Possibilities with A New Generation of Radiation Therapy Equipment: A Review. *Acta Oncologica*. 1987;26(6):403–12. doi:10.3109/02841868709113708
13. Galvin JM, Neve W de. Intensity modulating and other radiation therapy devices for dose painting. *J Clin Oncol*. 2007;25(8):924–30. doi:10.1200/JCO.2007.10.6716
14. Otto K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med Phys*. 2008;35(1):310–7. doi:10.1118/1.2818738
15. Sweeney R, Bale R, Vogele M, Nevinny-Stickel M, Bluhm A, Auer T, Hessenberger G, Lukas P. Repositioning Accuracy: Comparison of a Noninvasive Head Holder with Thermoplastic Mask for Fractionated Radiotherapy and a Case Report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;41(2):475–83. doi:10.1016/S0360-3016(98)00064-9

16. Kim S, Akpati HC, Li JG, Liu CR, Amdur RJ, Palta JR. An immobilization system for claustrophobic patients in head-and-neck intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59(5):1531–9. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.01.025
17. Holmes EG, Holmes JA, Park EM. Psychiatric Care of the Radiation Oncology Patient. *Psychosomatics.* 2017;58(5):457–65. doi:10.1016/j.psych.2017.04.004
18. Adamson J, Wu Q. Prostate intrafraction motion evaluation using kV fluoroscopy during treatment delivery: A feasibility and accuracy study. *Med Phys.* 2008;35(5):1793–806. doi:10.1118/1.2899998
19. Aubry J-F, Beaulieu L, Girouard L-M, Aubin S, Tremblay D, Laverdière J, Vigneault E. Measurements of intrafraction motion and interfraction and intrafraction rotation of prostate by three-dimensional analysis of daily portal imaging with radiopaque markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(1):30–9. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.02.045
20. Crook JM, Raymond Y, Salhani D, Yang H, Esche B. Prostate motion during standard radiotherapy as assessed by fiducial markers. *Radiother Oncol.* 1995;37(1):35–42. doi:10.1016/0167-8140(95)01613-L
21. Dobler B, Mai S, Ross C, Wolff D, Wertz H, Lohr F, Wenz F. Evaluation of possible prostate displacement induced by pressure applied during transabdominal ultrasound image acquisition. *Strahlenther Onkol.* 2006;182(4):240–6. doi:10.1007/s00066-006-1513-0
22. Garibaldi C, Jereczek-Fossa BA, Zerini D, Cambria R, Ferrari A, Serafini F, Cattani F, Tagaste B, Fodor C, Luraschi R, Orecchia R. Image-guided radiotherapy for prostate cancer using 3 different techniques: localization data of 186 patients. *Tumori.* 2015;101(3):273–80. doi:10.5301/tj.5000322
23. Jereczek-Fossa BA, Cattani F, Garibaldi C, Zerini D, Cambria R, Boboc GI, Valenti M, Kowalczyk A, Vavassori A, Ivaldi GB, Ciocca M, Matei DV, Cobelli O de, Orecchia R. Transabdominal ultrasonography, computed tomography and electronic portal imaging for 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Strahlenther Onkol.* 2007;183(11):610–6. doi:10.1007/s00066-007-1702-5
24. Hipp M, Hautmann M, Treutwein M, Pohl F, Koelbl O. Abhängigkeit der interfraktionären Lagevariation des Rektums bei der 3D-konformen RT der Prostata. In: Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, editor. *DEGRO 2009, 15. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie*: Urban & Vogel; 2009. p. 58. Available from: doi: 10.1007/s00066-009-1012-1
25. Kupelian PA, Langen KM, Willoughby TR, Zeidan OA, Meeks SL. Image-guided radiotherapy for localized prostate cancer: treating a moving target. *Semin Radiat Oncol.* 2008;18(1):58–66. doi:10.1016/j.semradonc.2007.09.008
26. Litzenberg DW, Balter JM, Hadley SW, Sandler HM, Willoughby TR, Kupelian PA, Levine L. Influence of intrafraction motion on margins for prostate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(2):548–53. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.12.033
27. Nederveen AJ, van der Heide UA, Dehnad H, Van Moorselaar Jeroen A., Hofman P, Lagendijk JJW. Measurements and clinical consequences of prostate motion during a radiotherapy fraction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53(1):206–14. doi:10.1016/S0360-3016(01)02823-1

28. Xie Y, Djajaputra D, King CR, Hossain S, Ma L, Xing L. Intrafractional motion of the prostate during hypofractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(1):236–46. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.04.051
29. Zhu S, Mizowaki T, Norihisa Y, Takayama K, Nagata Y, Hiraoka M. Comparisons of the impact of systematic uncertainties in patient setup and prostate motion on doses to the target among different plans for definitive external-beam radiotherapy for prostate cancer. *Int J Clin Oncol.* 2008;13(1):54–61. doi:10.1007/s10147-007-0724-4
30. Georg D, Knöös T, McClean B. Current status and future perspective of flattening filter free photon beams. *Med Phys.* 2011;38(3):1280–93. doi:10.1118/1.3554643
31. Kragl G, Baier F, Lutz S, Albrich D, Dalaryd M, Kroupa B, Wiezorek T, Knöös T, Georg D. Flattening filter free beams in SBRT and IMRT: dosimetric assessment of peripheral doses. *Z Med Phys.* 2011;21(2):91–101. eng. doi:10.1016/j.zemedi.2010.07.003
32. Bezak E, Takam R, Yeoh E, Marcu LG. The risk of second primary cancers due to peripheral photon and neutron doses received during prostate cancer external beam radiation therapy. *Phys Med.* 2017. doi:10.1016/j.ejmp.2017.02.018
33. Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: Update after an additional 10 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(2):800–4. doi:10.1210/jc.2004-1152
34. Daşu A, Toma-Daşu I, Olofsson J, Karlsson M. The use of risk estimation models for the induction of secondary cancers following radiotherapy. *Acta Oncol.* 2005;44(4):339–47. doi:10.1080/02841860510029833
35. Kry SF, Followill D, White RA, Stovall M, Kuban DA, Salehpour M. Uncertainty of calculated risk estimates for secondary malignancies after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(4):1265–71. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.04.014
36. Berrington de Gonzalez A, Gilbert E, Curtis R, Inskip P, Kleinerman R, Morton L, Rajaraman P, Little MP. Second solid cancers after radiation therapy: A systematic review of the epidemiologic studies of the radiation dose-response relationship. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86(2):224–33. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.09.001
37. Schneider U, Zwahlen D, Ross D, Kaser-Hotz B. Estimation of radiation-induced cancer from three-dimensional dose distributions: Concept of organ equivalent dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(5):1510–5. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.12.040
38. Schneider U, Kaser-Hotz B. A simple dose-response relationship for modeling secondary cancer incidence after radiotherapy. *Zeitschrift für Medizinische Physik.* 2005;15(1):31–7. doi:10.1078/0939-3889-00242
39. Schneider U, Walsh L. Cancer risk estimates from the combined Japanese A-bomb and Hodgkin cohorts for doses relevant to radiotherapy. *Radiat Environ Biophys.* 2008;47(2):253–63. doi:10.1007/s00411-007-0151-y
40. Schneider U. Mechanistic model of radiation-induced cancer after fractionated radiotherapy using the linear-quadratic formula. *Med Phys.* 2009;36(4):1138–43. doi:10.1118/1.3089792

41. Schneider U. Modeling the risk of secondary malignancies after radiotherapy. *Genes (Basel)*. 2011;2(4):1033–49. doi:10.3390/genes2041033
42. Schneider U, Sumila M, Robotka J. Site-specific dose-response relationships for cancer induction from the combined Japanese A-bomb and Hodgkin cohorts for doses relevant to radiotherapy. *Theor Biol Med Model*. 2011;81–27. doi:10.1186/1742-4682-8-27
43. Schneider U, Walsh L. Risk of secondary cancers: Bridging epidemiology and modeling. *Physica Medica*. 2017. doi:10.1016/j.ejmp.2017.03.011
44. Murray L, Henry A, Hoskin P, Siebert F-A, Venselaar J. Second primary cancers after radiation for prostate cancer: a systematic review of the clinical data and impact of treatment technique. *Radiother Oncol*. 2014;110(2):213–28. doi:10.1016/j.radonc.2013.12.012
45. Dobler B, Maier J, Knott B, Maerz M, Loeschel R, Koelbl O. Second cancer risk after simultaneous integrated boost radiation therapy of right sided breast cancer with and without flattening filter [Sekundarmalignom-Risiko nach simultan integrierter Boost-Bestrahlung des rechtsseitigen Mamma-Karzinoms mit und ohne Ausgleichskörper]. *Strahlenther Onkol*. 2016. doi:10.1007/s00066-016-1025-5
46. Alvarez Moret J, Obermeier T, Pohl F, Loeschel R, Koelbl O, Dobler B. Second cancer risk after radiation therapy of ependymoma using the flattening filter free irradiation mode of a linear accelerator. *J Appl Clin Med Phys*. 2018;19(5):632–9. doi:10.1002/acm2.12438
47. Fogliata A, Rose F de, Franceschini D, Stravato A, Seppälä J, Scorsetti M, Cozzi L. Critical Appraisal of the Risk of Secondary Cancer Induction From Breast Radiation Therapy With Volumetric Modulated Arc Therapy Relative to 3D Conformal Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;100(3):785–93. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.10.040
48. Schneider U, Lomax A, Pémmler P, Besserer J, Ross D, Lombriser N, Kaser-Hotz B. The impact of IMRT and proton radiotherapy on secondary cancer incidence. *Strahlenther Onkol*. 2006;182(11):647–52. doi:10.1007/s00066-006-1534-8
49. Stokkevåg CH, Engeseth GM, Hysing LB, Ytre-Hauge KS, Ekanger C, Muren LP. Risk of radiation-induced secondary rectal and bladder cancer following radiotherapy of prostate cancer. *Acta Oncol*. 2015;54(9):1317–25. doi:10.3109/0284186X.2015.1061691
50. Murray L, Mason J, Henry AM, Hoskin P, Siebert F-A, Venselaar J, Bownes P. Modelling second malignancy risks from low dose rate and high dose rate brachytherapy as monotherapy for localised prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2016;120(2):293–9. doi:10.1016/j.radonc.2016.05.026
51. Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, Mabuchi K, Kodama K. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat Res*. 2007;168(1):1–64. doi:10.1667/RR0763.1
52. Cahan WG, Woodard HQ, Higinbotham NL, Stewart FW, Coley BL. Sarcoma in irradiated bone. Report of eleven cases. *Cancer*. 1948;1(1):3–29. doi:10.1002/1097-0142(194805)1:1<3:AID-CNCR2820010103>3.0.CO;2-7
53. Huang J, Mackillop WJ. Increased risk of soft tissue sarcoma after radiotherapy in women with breast carcinoma. *Cancer*. 2001;92(1):172–80. doi:10.1002/1097-0142(20010701)92:1<172:AID-CNCR1306>3.0.CO;2-K

54. Karlsson P, Holmberg E, Samuelsson A, Johansson K-A, Wallgren A. Soft tissue sarcoma after treatment for breast cancer—A Swedish population-based study. *European Journal of Cancer*. 1998;34(13):2068–75. doi:10.1016/S0959-8049(98)00319-0
55. Virtanen A, Pukkala E, Auvinen A. Incidence of bone and soft tissue sarcoma after radiotherapy: A cohort study of 295,712 Finnish cancer patients. *Int J Cancer*. 2006;118(4):1017–21. doi:10.1002/ijc.21456
56. Yap J, Chuba PJ, Thomas R, Aref A, Lucas D, Severson RK, Hamre M. Sarcoma as a second malignancy after treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52(5):1231–7. doi:10.1016/S0360-3016(01)02799-7
57. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2011/2012. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 10. Ausg. 2015; 2015. ger.
58. Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer*. 2000;88(2):398–406. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(20000115)88:2<398:AID-CNCR22>3.0.CO;2-V
59. Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, Cronin KA, Ma J, Ryerson B, Mariotto A, Lake AJ, Wilson R, Sherman RL, Anderson RN, Henley SJ, Kohler BA, Penberthy L, Feuer EJ, Weir HK. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(9). doi:10.1093/jnci/djx030
60. Kry SF, Salehpour M, Followill DS, Stovall M, Kuban DA, White RA, Rosen II. The calculated risk of fatal secondary malignancies from intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62(4):1195–203. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.03.053
61. Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: A population-based study. *Gastroenterology*. 2005;128(4):819–24. doi:10.1053/j.gastro.2004.12.038
62. Nieder AM, Porter MP, Soloway MS. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: A population based cohort study. *J Urol*. 2008;180(5):2005-9; discussion 2009-10. doi:10.1016/j.juro.2008.07.038
63. Davis EJ, Beebe-Dimmer JL, Yee CL, Cooney KA. Risk of second primary tumors in men diagnosed with prostate cancer: A population-based cohort study. *Cancer*. 2014;120(17):2735–41. doi:10.1002/cncr.28769
64. Neugut AI, Ahsan H, Robinson E, Ennis RD. Bladder carcinoma and other second malignancies after radiotherapy for prostate carcinoma. *Cancer*. 1997;79(8):1600–4. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19970415)79:8<1600:AID-CNCR24>3.0.CO;2-0
65. Hegemann N-S, Schlesinger-Raab A, Ganswindt U, Horl C, Combs SE, Holzel D, Gschwend JE, Stief C, Belka C, Engel J. Risk of second cancer following radiotherapy for prostate cancer: a population-based analysis. *Radiat Oncol*. 2017;12(1):2. doi:10.1186/s13014-016-0738-z
66. ICRU (Ed.). Prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT): contents: ICRU Report 83. *J ICRU*. 2010;10(1):1–106.

67. Bzdusek K, Friberger H, Eriksson K, Hardemark B, Robinson D, Kaus M. Development and evaluation of an efficient approach to volumetric arc therapy planning. *Med Phys*. 2009;36(6):2328–39. doi:10.1118/1.3132234
68. Elith CA, Dempsey SE, Warren-Forward HM. A retrospective planning analysis comparing intensity modulated radiation therapy (IMRT) to volumetric modulated arc therapy (VMAT) using two optimization algorithms for the treatment of early-stage prostate cancer. *J Med Radiat Sci*. 2013;6084–92. doi:10.1002/jmrs.22
69. Elith CA, Dempsey SE, Cao F, Farshadi A, Warren-Forward HM. The quality assurance of volumetric modulated arc therapy (VMAT) plans for early stage prostate cancer: a technical note. *J Med Radiat Sci*. 2014;61(4):261–6. ENG. doi:10.1002/jmrs.78
70. Fischer-Valuck BW, Rao YJ, Michalski JM. Intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Transl Androl Urol*. 2018;7(3):297–307. doi:10.21037/tau.2017.12.16
71. Fogarty GB, Ng D, Liu G, Haydu LE, Bhandari N. Volumetric modulated arc therapy is superior to conventional intensity modulated radiotherapy--a comparison among prostate cancer patients treated in an Australian centre. *Radiat Oncol*. 2011;6108. doi:10.1186/1748-717X-6-108
72. Gasic D, Ohlhues L, Brodin NP, Fog LS, Pommer T, Bangsgaard JP, Munck Af Rosenschöld P. A treatment planning and delivery comparison of volumetric modulated arc therapy with or without flattening filter for gliomas, brain metastases, prostate, head/neck and early stage lung cancer. *Acta Oncol*. 2014;53(8):1005–11. doi:10.3109/0284186X.2014.925578
73. Kjær-Kristoffersen F, Ohlhues L, Medin J, Korreman S. RapidArc volumetric modulated therapy planning for prostate cancer patients. *Acta Oncol*. 2009;48(2):227–32. doi:10.1080/02841860802266748
74. Kry SF, Vassiliev ON, Kuban D, Poenisch F, Salehpour M, Gillin MT, Mohan R, Titt U. 140 prostat IMRT using unflattened beams. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66(3):S78. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.07.171
75. Lalya I, Zaghba N, Andaloussi-Saghir K, Elmarjany M, Baddouh L, Dahmani K, Hadadi K, Sifat H, Manouri H. Volumetric Modulated Arc Therapy versus Intensity Modulated Radiation Therapy in the Treatment of Prostate Cancer: A Systematic Literature Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;2(1):15–20.
76. Landoni V, Fiorino C, Cozzarini C, Sanguineti G, Valdagni R, Rancati T. Predicting toxicity in radiotherapy for prostate cancer. *Phys Med*. 2016;32(3):521–32. doi:10.1016/j.ejmp.2016.03.003
77. Mihaylov IB, Fatyga M, Bzdusek K, Gardner K, Moros EG. Biological optimization in volumetric modulated arc radiotherapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(3):1292–8. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.06.020
78. Nguyen TTT, Arimura H, Asamura R, Hirose T-A, Ohga S, Fukunaga J-I. Comparison of volumetric-modulated arc therapy and intensity-modulated radiation therapy prostate cancer plans accounting for cold spots. *Radiol Phys Technol*. 2019. doi:10.1007/s12194-019-00502-0
79. Palma D, Vollans E, James K, Nakano S, Moiseenko V, Shaffer R, McKenzie M, Morris J, Otto K. Volumetric modulated arc therapy for delivery of prostate radiotherapy: comparison with intensity-modulated radiotherapy and three-

- dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(4):996–1001. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.02.047
80. Teoh M, Clark CH, Wood K, Whitaker S, Nisbet A. Volumetric modulated arc therapy: A review of current literature and clinical use in practice. *Br J Radiol*. 2011;84(1007):967–96. doi:10.1259/bjr/22373346
 81. Treutwein M, Hipp M, Kölbl O, Bogner L. IMRT of prostate cancer. *Strahlenther Onkol*. 2009;185(6):379–83. doi:10.1007/s00066-009-1950-7
 82. Treutwein M, Hipp M, Koelbl O, Dobler B. Searching standard parameters for volumetric modulated arc therapy (VMAT) of prostate cancer. *Radiat Oncol*. 2012;7(1):108. doi:10.1186/1748-717X-7-108
 83. Bell K, Dzierma Y, Palm J, Nuesken F, Licht N, Rube C. mARC prostate treatment planning with Varian Eclipse for flat vs. FFF beams. *Phys Med*. 2016;32(3):474–8. doi:10.1016/j.ejmp.2016.02.011
 84. Chung J-B, Kim J-S, Eom K-Y, Kim I-A, Kang S-W, Lee J-W, Kim J-Y, Suh T-S. Comparison of VMAT-SABR treatment plans with flattening filter (FF) and flattening filter-free (FFF) beam for localized prostate cancer. *J Appl Clin Med Phys*. 2015;16(6):302–13.
 85. Murray LJ, Thompson CM, Lilley J, Cosgrove V, Franks K, Sebag-Montefiore D, Henry AM. Radiation-induced second primary cancer risks from modern external beam radiotherapy for early prostate cancer: impact of stereotactic ablative radiotherapy (SABR), volumetric modulated arc therapy (VMAT) and flattening filter free (FFF) radiotherapy. *Phys Med Biol*. 2015;60(3):1237–57. eng. doi:10.1088/0031-9155/60/3/1237
 86. Wiezorek T, Georg D, Schwedas M, Salz H, Wendt TG. Experimental determination of peripheral photon dose components for different IMRT techniques and linear accelerators. *Zeitschrift für Medizinische Physik*. 2009;19(2):120–8. doi:10.1016/j.zemedi.2009.01.008
 87. Kry SF, Vassiliev ON, Mohan R. Out-of-field photon dose following removal of the flattening filter from a medical accelerator. *Phys Med Biol*. 2010;55(8):2155–66. doi:10.1088/0031-9155/55/8/003
 88. Dobler B, Khemissi A, Obermeier T, Hautmann MG, Katsilieri Z, Kölbl O. Re-irradiating spinal column metastases using IMRT and VMAT with and without flattening filter - a treatment planning study. *Radiat Oncol*. 2016;11(1):1280. doi:10.1186/s13014-016-0603-0
 89. Petersenn S, Lüdecke DK, Fahlbusch R, Renner U, Buchfelder M, Wowra B, Saeger W. Therapie von Hypophysentumoren. *Dtsch Arztebl International* [Internet]. 2006;103(8):A-474-. Available from: <http://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=50361>
 90. McDowell BD, Wallace RB, Carnahan RM, Chrischilles EA, Lynch CF, Schlechte JA. Demographic differences in incidence for pituitary adenoma. *Pituitary*. 2011;14(1):23–30. doi:10.1007/s11102-010-0253-4
 91. Brada M, Ford D, Ashley S, Bliss JM, Crowley S, Mason M, Rajan B, Traish D. Risk of second brain tumour after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma. *BMJ*. 1992;304(6838):1343–6. doi:10.1136/bmj.304.6838.1343
 92. Erfurth EM, Bülow B, Mikoczy Z, Svahn-Tapper G, Hagmar L. Is there an increase in second brain tumours after surgery and irradiation for a pituitary

- tumour? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;55(5):613–6. doi:10.1046/j.1365-2265.2001.01385.x
93. Erridge SC, Conkey DS, Stockton D, Strachan MWJ, Statham PFX, Whittle IR, Grant R, Kerr GR, Gregor A. Radiotherapy for pituitary adenomas: long-term efficacy and toxicity. *Radiother Oncol*. 2009;93(3):597–601. doi:10.1016/j.radonc.2009.09.011
 94. Estrada J, Boronat M, Mielgo M, Magallon R, Millan I, Diez S, Lucas T, Barcelo B. The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med*. 1997;336(3):172–7. doi:10.1056/NEJM199701163360303
 95. Jallad RS, Musolino NR, Salgado LR, Bronstein MD. Treatment of acromegaly: is there still a place for radiotherapy? *Pituitary*. 2007;10(1):53–9. doi:10.1007/s11102-007-0002-5
 96. Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, Stewart PM, Wass JAH. Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(4):1239–45. doi:10.1210/jc.2005-1616
 97. Minniti G, Osti M, Jaffrain-Rea ML, Esposito V, Cantore G, Maurizi Enrici R. Long-term follow-up results of postoperative radiation therapy for Cushing's disease. *J Neurooncol*. 2007;84(1):79–84. doi:10.1007/s11060-007-9344-0
 98. Snead FE, Amdur RJ, Morris CG, Mendenhall WM. Long-term outcomes of radiotherapy for pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71(4):994–8. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.11.057
 99. van den Bergh ACM, van den Berg G, Schoorl MA, Sluiter WJ, van der Vliet AM, Hoving EW, Szabo BG, Langendijk JA, Wolffenbuttel BHR, Dullaart RPF. Immediate postoperative radiotherapy in residual nonfunctioning pituitary adenoma: beneficial effect on local control without additional negative impact on pituitary function and life expectancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(3):863–9. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.09.049
 100. Loeffler JS, Shih HA. Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1992–2003. doi:10.1210/jc.2011-0251
 101. Chae S-M, Lee KW, Son SH. Dosimetric impact of multileaf collimator leaf width according to sophisticated grade of technique in the IMRT and VMAT planning for pituitary adenoma lesion. *Oncotarget*. 2016;7(47):78119–26. doi:10.18632/oncotarget.12974
 102. Lamiman K, Wong KK, Tamrazi B, Nosrati JD, Olch A, Chang EL, Kiehna EN. A quantitative analysis of craniopharyngioma cyst expansion during and after radiation therapy and surgical implications. *Neurosurg Focus*. 2016;41(6):E15. doi:10.3171/2016.9.FOCUS16298
 103. Minniti G, Osti MF, Niyazi M. Target delineation and optimal radiosurgical dose for pituitary tumors. *Radiat Oncol*. 2016;11(1):1–14. doi:10.1186/s13014-016-0710-y
 104. Morales-Paliza MA, Coffey CW, Ding GX. Evaluation of the dynamic conformal arc therapy in comparison to intensity-modulated radiation therapy in prostate, brain, head-and-neck and spine tumors. *J Appl Clin Med Phys*. 2011;12(2):5–19.

105. Alber M, Broggi S, De Wagter C, Eichwurz I, Engström P, Fiorino C, Georg D, Hartmann G, Knöös T, Leal A, Marijnissen H, Mijnheer B, Paiusco M, Sánchez-Doblado F, Schmidt R, Tomsej M, Wellewerd H. Guidelines for the verification of IMRT. ESTRO. Brussels (Belgium): ESTRO; 2008. (ESTRO Booklets; vol. 9).
106. Miften M, Olch A, Mihailidis D, Moran J, Pawlicki T, Molineu A, Li H, Wijesooriya K, Shi J, Xia P, Papanikolaou N, Low DA. Tolerance limits and methodologies for IMRT measurement-based verification QA: Recommendations of AAPM Task Group No. 218. *Med Phys*. 2018;45(4):e53-e83. doi:10.1002/mp.12810
107. Reich H. Die geschichtliche Entwicklung der Dosimetrie. In: Reich H, editor. *Dosimetrie ionisierender Strahlung, Grundlagen und Anwendungen*. Stuttgart: Teubner; 1990. p. 17–30.
108. Deutsches Institut für Normung e.V. DIN 6800-1: 2016-08, Dosismessverfahren nach der Sondenmethode für Photonen- und Elektronenstrahlung_- Teil_1: Allgemeines. Berlin: Beuth Verlag GmbH; 2016.
109. Hohlfeld K. Ionisation in Festkörpern. Halbleiterdetektoren. In: Reich H, editor. *Dosimetrie ionisierender Strahlung, Grundlagen und Anwendungen*. Stuttgart: Teubner; 1990. p. 118–21.
110. Lengfelder E, Feist H. Strahlenwirkung - Strahlenrisiko: Daten, Bewertung und Folgerungen aus ärztlicher Sicht. 2nd ed. Landsberg/Lech: ecomed; 1990. 135 p. ger.
111. Thames HD, Rodney Withers H, Peters LJ, Fletcher GH. Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: Implications for dose-survival relationships. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1982;8(2):219–26. doi:10.1016/0360-3016(82)90517-X
112. Nucletron. Oncentra External Beam v4.5: Physics and Algorithms. Veenendal NL: Nucletron B.V.: 777.00357MAN-00.
113. Ahnesjö A, Aspradakis MM. Dose calculations for external photon beams in radiotherapy. *Phys Med Biol*. 1999;44(11):R99-R155. doi:10.1088/0031-9155/44/11/201
114. Knoos T, Ahnesjö A, Nilsson P, Weber L. Limitations of a pencil beam approach to photon dose calculations in lung tissue. *Phys Med Biol*. 1995;40(9):1411–20. doi:10.1088/0031-9155/40/9/002
115. Reis CQM, Nicolucci P, Fortes SS, Silva LP. Effects of heterogeneities in dose distributions under nonreference conditions: Monte Carlo simulation vs dose calculation algorithms. *Med Dosim*. 2019;44(1):74–82. doi:10.1016/j.meddos.2018.02.009
116. Ahnesjö A. Collapsed cone convolution of radiant energy for photon dose calculation in heterogeneous media. *Med Phys*. 1989;16(4):577–92. doi:10.1118/1.596360
117. Fippel M, Laub W, Huber B, Nüsslin F. Experimental investigation of a fast Monte Carlo photon beam dose calculation algorithm. *Phys Med Biol*. 1999;44(12):3039–54. doi:10.1088/0031-9155/44/12/313
118. Mackie TR, Bielajew AF, Rogers DWO, Battista JJ. Generation of photon energy deposition kernels using the EGS Monte Carlo code. *Phys Med Biol*. 1988;33(1):1–20. doi:10.1088/0031-9155/33/1/001
119. Mohan R, Chui C, Lidofsky L. Differential pencil beam dose computation model for photons. *Med Phys*. 1986;13(1):64–73. doi:10.1118/1.595924

120. Treutwein M, Härtl PM, Gröger C, Katsilieri Z, Dobler B. Linac twins in radiotherapy. In: Nenoï M, editor. Evolution of Ionizing Radiation Research: InTech; 2015.
121. Paynter D, Weston SJ, Cosgrove VP, Evans JA, Thwaites DI. Beam characteristics of energy-matched flattening filter free beams. *Med Phys*. 2014;41(5):52103. eng. doi:10.1118/1.4871615
122. Nucletron. Oncentra External Beam v4.5: Accuracy of Dose Calculations. Veenendaal NL: Nucletron B.V.: 777.00399MAN-00.
123. Bogner L, Scherer J, Treutwein M, Hartmann M, Gum F, Amediek A. Verification of IMRT: Techniques and problems. *Strahlenther Onkol*. 2004;180(6):340–50. doi:10.1007/s00066-004-1219-0
124. Dobler B, Groeger C, Treutwein M, Alvarez-Moret J, Goetzfried T, Weidner K, Haertl P, Koelbl O. Commissioning of volumetric modulated arc therapy (VMAT) in a dual-vendor environment. *Radiother Oncol*. 2011;99(1):86–9. doi:10.1016/j.radonc.2011.01.024
125. Fippel M. Fast Monte Carlo dose calculation for photon beams based on the VMC electron algorithm. *Med Phys*. 1999;26(8):1466–75. doi:10.1118/1.598676
126. Grofsmid D, Dirkx M, Marijnissen H, Woudstra E, Heijmen B. Dosimetric validation of a commercial Monte Carlo based IMRT planning system. *Med Phys*. 2010;37(2):540–9. doi:10.1118/1.3284359
127. Treutwein M, Hipp M, Kölbl O, Dobler B. Ein neuer Typ von Dose-Volume-Objectives bei der VMAT-Planung von Patienten mit Prostatakarzinom: Surrounding Dose Fall-Off. In: Georg D, editor. 2011 - Medizinische Physik - Abstracts, 3 Ländertagung der ÖGMP, DGMP und SGSMP Wien, 28.09.-01.10.2011. Wien; 2011. p. 126–7.
128. Williams G, Tobler M, Leavitt D. Pitfalls in normalization for intensity-modulated radiation therapy planning. *Med Dosim*. 2005;30(4):194–200. doi:10.1016/j.meddos.2005.06.003
129. Cho BCJ, Schwarz M, Mijnheer BJ, Bartelink H. Simplified intensity-modulated radiotherapy using pre-defined segments to reduce cardiac complications in left-sided breast cancer. *Radiother Oncol*. 2004;70(3):231–41. doi:10.1016/j.radonc.2003.11.016
130. Sainani KL. The problem of multiple testing. *PM R*. 2009;1(12):1098–103. doi:10.1016/j.pmrj.2009.10.004
131. Boehmer D, Maingon P, Poortmans P, Baron M-H, Raymond Miralbell, Vincent Remouchamps, Christopher Scrase, Bossi A, Bolla M. Guidelines for primary radiotherapy of patients with prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2006;79(3):259–69. doi:10.1016/j.radonc.2006.05.012
132. Bos LJ, Damen EMF, de Boer RW, Mijnheer BJ, Daniel L. McShan, Benedick A. Fraass, Marc L. Kessler, Lebesque JV. Reduction of rectal dose by integration of the boost in the large-field treatment plan for prostate irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52(1):254–65. doi:10.1016/S0360-3016(01)02676-1
133. Guckenberger M, Pohl F, Baier K, Meyer J, Koelbl O, Flentje M, Vordermark D. Influence of rectum delineation (rectal volume vs. rectal wall) on IMRT treatment planning of the prostate. *Strahlenther Onkol*. 2006;182(12):721–6. doi:10.1007/s00066-006-1566-0

134. RTOG. RTOG | Clinical Trials | Study Number 0225 [Internet] [cited 2018 Nov 6]. Available from: <https://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=0225>
135. Scoccianti S, Detti B, Gadda D, Greto D, Furfaro I, Meacci F, Simontacchi G, Di Brina L, Bonomo P, Giacomelli I, Meattini I, Mangoni M, Cappelli S, Cassani S, Talamonti C, Bordi L, Livi L. Organs at risk in the brain and their dose-constraints in adults and in children: A radiation oncologist's guide for delineation in everyday practice. *Radiother Oncol*. 2015;114(2):230–8. doi:10.1016/j.radonc.2015.01.016
136. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Haken RK ten, Constone LS, Eisbruch A, Bentzen SM, Nam J, Deasy JO. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S10-9. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754
137. van Esch A, Basta K, Evrard M, Ghislain M, Sergent F, Huyskens DP. The Octavius1500 2D ion chamber array and its associated phantoms: Dosimetric characterization of a new prototype. *Med Phys*. 2014;41(9):91708. doi:10.1118/1.4892178
138. Low DA, Harms WB, Mutic S, Purdy JA. A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Med Phys*. 1998;25(5):656–61. doi:10.1118/1.598248
139. Dobler B, Streck N, Klein E, Loeschel R, Haertl P, Koelbl O. Hybrid plan verification for intensity-modulated radiation therapy (IMRT) using the 2D ionization chamber array l'mRT MatriXX - a feasibility study. *Phys Med Biol* [Internet]. 2010;55N39-N55. Available from: <http://www.iop.org/EJ/abstract/-search=69056147.1/0031-9155/55/2/N02>
140. Härtl PM, Treutwein M, Hautmann MG, März M, Pohl F, Kölbl O, Dobler B. Total body irradiation-an attachment free sweeping beam technique. *Radiation Oncology*. 2016;11(1):81. doi:10.1186/s13014-016-0658-y
141. Ezzell GA, Burmeister JW, Dogan N, LoSasso TJ, Mechalakos JG, Mihailidis D, Molineu A, Palta JR, Ramsey CR, Salter BJ, Shi J, Xia P, Yue NJ, Xiao Y. IMRT commissioning: Multiple institution planning and dosimetry comparisons, a report from AAPM Task Group 119. *Med Phys*. 2009;36(11):5359–73. doi:10.1118/1.3238104
142. Sarkar V, Huang L, Huang Y-HJ, Szegedi MW, Rassiah-Szegedi P, Zhao H, Salter BJ. Head to head comparison of two commercial phantoms used for SRS QA. *Journal of Radiosurgery and SBRT* [Internet]. 2016 [cited 2018 Nov 8];4(3):213–23. Available from: <https://www.oldcitypublishing.com/journals/jrsbrt-home/jrsbrt-issue-contents/jrsbrt-volume-4-number-3-2016/jrsbrt-4-3-p-213-223/>
143. Covington EL, Ritter TA, Moran JM, Owangi AM, Prisciandaro JI. Technical Report: Evaluation of peripheral dose for flattening filter free photon beams. *Med Phys*. 2016;43(8):4789–96. doi:10.1118/1.4958963
144. Mille MM, Jung JW, Lee C, Kuzmin GA, Lee C. Comparison of normal tissue dose calculation methods for epidemiological studies of radiotherapy patients. *J Radiol Prot*. 2018;38(2):775–92. doi:10.1088/1361-6498/aabd4f
145. Nucletron. Oncentra External Beam v4.5.2: Radiation Commissioning and Quality Assurance. Veenendaal NL: Nucletron B.V.: 777.00358MAN-01.

146. Cozzi L, Buffa FM, Fogliata A. Dosimetric features of linac head and phantom scattered radiation outside the clinical photon beam: Experimental measurements and comparison with treatment planning system calculations. *Radiotherapy and Oncology*. 2001;58(2):193–200. doi:10.1016/S0167-8140(00)00317-0
147. Howell RM, Scarboro SB, Kry SF, Yaldo DZ. Accuracy of out-of-field dose calculations by a commercial treatment planning system. *Phys Med Biol*. 2010;55(23):6999–7008. doi:10.1088/0031-9155/55/23/S03
148. Bezak E, Takam R, Marcu LG. Peripheral photon and neutron doses from prostate cancer external beam irradiation. *Radiat Prot Dosimetry*. 2015;167(4):591–601. doi:10.1093/rpd/ncu362
149. Dores GM, Metayer C, Curtis RE, Lynch CF, Clarke EA, Glimelius B, Storm H, Pukkala E, van Leeuwen FE, Holowaty EJ, Andersson M, Wiklund T, Joensuu T, van't Veer MB, Stovall M, Gospodarowicz M, Travis LB. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: A population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol*. 2002;20(16):3484–94. doi:10.1200/JCO.2002.09.038
150. Schneider U. Archived Comment [Internet]: BioMed Central. 2012 [updated 2012 Mar 23; cited 2019 Apr 18]. Available from: <https://tbiomed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-4682-8-27/comments> En.
151. Yamanaka R, Abe E, Sato T, Hayano A, Takashima Y. Secondary Intracranial Tumors Following Radiotherapy for Pituitary Adenomas: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2017;9(8). doi:10.3390/cancers9080103
152. Jiang X, Liu Z, Huang X, Wang H, Zhao H. Extended endoscopic endonasal approach for pituitary adenoma: A single-center experience of 171 patients. *Chin Neurosurg JI*. 2017;3(1):613. doi:10.1186/s41016-017-0080-9
153. Harrison RM. Introduction to dosimetry and risk estimation of second cancer induction following radiotherapy. *Radiation Measurements*. 2013;571–8. doi:10.1016/j.radmeas.2013.01.018
154. Piotrowski I, Kulcenty K, Suchorska WM, Skrobała A, Skórska M, Kruszyna-Mochalska M, Kowalik A, Jackowiak W, Malicki J. Carcinogenesis induced by low-dose radiation. *Radiology and Oncology [Internet]*. 2017 [cited 2017 Nov 30];51(4):369–77. Available from: <http://radioloncol.com/index.php/ro/article/view/2858>
155. Bhatti P, Veiga LHS, Ronckers CM, Sigurdson AJ, Stovall M, Smith SA, Weathers R, Leisenring W, Mertens AC, Hammond S, Friedman DL, Neglia JP, Meadows AT, Donaldson SS, Sklar CA, Robison LL, Inskip PD. Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: An update from the childhood cancer survivor study. *Radiat Res*. 2010;174(6):741–52. doi:10.1667/RR2240.1
156. Daşu A, Toma-Daşu I. Dose-effect models for risk-relationship to cell survival parameters. *Acta Oncol*. 2005;44(8):829–35. doi:10.1080/02841860500401159
157. Treutwein M, Hipp M, Löschel R, Kölbl O, Dobler B. EP-1615: Second cancer risk after radiation of localized prostate cancer with and without flattening filter. In: European Society for Radiotherapy and Oncology, editor. *ESTRO36*: Elsevier; 2017. S873. (vol. 123). Available from: <https://epub.uni-regensburg.de/35405/>

158. Loeschel R. Dokumentation zu EAR: Version 1.0.0d. Regensburg; 20.06.2018.
159. Holm S. A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure. *Scandinavian Journal of Statistics*. 1979;6(2):65–70.
160. Aickin M, Gensler H. Adjusting for multiple testing when reporting research results: The Bonferroni vs Holm methods. *Am J Public Health*. 1996;86(5):726–8.
161. Bender R, Lange S. Adjusting for multiple testing—when and how? *Journal of Clinical Epidemiology*. 2001;54(4):343–9. doi:10.1016/S0895-4356(00)00314-0
162. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang A-G. Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behavior Research Methods*. 2009;41(4):1149–60. doi:10.3758/BRM.41.4.1149
163. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*. 2007;39(2):175–91. doi:10.3758/BF03193146
164. Buchner A, Erdfelder E, Mayr S, Faul F. A short tutorial of GPower. *Tutorials in Quantitative Methods for Psychology* [Internet]. 2007 [cited 2018 Apr 9];3(2):51–9. Available from: <https://doaj.org/article/41fee79595b44790a07cac8d9be92e76>
165. Bender R, Lange S, Ziegler A. Multiples Testen [Multiple testing]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007;132 Suppl 1e26-9. ger. doi:10.1055/s-2007-959035
166. Dzierma Y, Bell K, Palm J, Nuesken F, Licht N, Rübe C. mARC vs. IMRT radiotherapy of the prostate with flat and flattening-filter-free beam energies. *Radiat Oncol*. 2014;9(1):250. ENG. doi:10.1186/s13014-014-0250-2
167. Dobler B, Obermeier T, Hautmann MG, Khemissi A, Koelbl O. Simultaneous integrated boost therapy of carcinoma of the hypopharynx/larynx with and without flattening filter - a treatment planning and dosimetry study. *Radiat Oncol*. 2017;12(1):114. doi:10.1186/s13014-017-0850-8
168. Jolly D, Alahakone D, Meyer J. A RapidArc planning strategy for prostate with simultaneous integrated boost. *J Appl Clin Med Phys*. 2011;12(1):35–49.
169. Palma DA, Verbakel WFAR, Otto K, Senan S. New developments in arc radiation therapy: A review. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(5):393–9. doi:10.1016/j.ctrv.2010.01.004
170. Sun W-Z, Chen L, Yang X, Wang B, Deng X-W, Huang X-Y. Comparison of treatment plan quality of VMAT for esophageal carcinoma with: Flattening filter beam versus flattening filter free beam. *J Cancer*. 2018;9(18):3263–8. doi:10.7150/jca.26044
171. ICRU (Ed.). Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. Bethesda, Md.: International Commission on Radiation Units and Measurements; 1999. 52 p. (ICRU report; vol. 62).
172. Crijns W, Budiharto T, Defraene G, Verstraete J, Depuydt T, Haustermans K, van den Heuvel F. IMRT-based optimization approaches for volumetric modulated single arc radiotherapy planning. *Radiother Oncol*. 2010;95(2):149–52. doi:10.1016/j.radonc.2010.01.012
173. Goldsmith BJ, Rosenthal SA, Wara WM, Larson DA. Optic neuropathy after irradiation of meningioma. *Radiology*. 1992;185(1):71–6. doi:10.1148/radiology.185.1.1523337

174. Krieger T, Sauer OA. Monte Carlo- versus pencil-beam-/collapsed-cone-dose calculation in a heterogeneous multi-layer phantom. *Phys Med Biol*. 2005;50(5):859–68. doi:10.1088/0031-9155/50/5/010
175. Crowe SB, Kairn T, Trapp JV, Fielding AL. Monte Carlo evaluation of collapsed-cone convolution calculations in head and neck radiotherapy treatment plans. In: Long M, editor. *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering May 26-31*. Berlin: Springer; 2012. p. 1803–6. (IFMBE Proceedings; vol. 39).
176. Goetzfried T, Rickhey M, Treutwein M, Koelbl O, Bogner L. Monte Carlo simulations to replace film dosimetry in IMRT verification. *Zeitschrift für Medizinische Physik*. 2011;21(1):19–25. doi:10.1016/j.zemedi.2010.05.002
177. Hoshida K, Araki F, Ohno T, Tominaga H, Komatsu K, Tamura K. Monte Carlo dose verification for a single-isocenter VMAT plan in multiple brain metastases. *Med Dosim*. 2019. doi:10.1016/j.meddos.2019.01.001
178. Followill D, Geis P, Boyer A. Estimates of whole-body dose equivalent produced by beam intensity modulated conformal therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;38(3):667–72. doi:10.1016/S0360-3016(97)00012-6
179. Coates J, Souhami L, El Naqa I. Big Data Analytics for Prostate Radiotherapy. *Front Oncol*. 2016;6:149. doi:10.3389/fonc.2016.00149
180. Coates J, El Naqa I. Outcome modeling techniques for prostate cancer radiotherapy: Data, models, and validation. *Phys Med*. 2016;32(3):512–20. doi:10.1016/j.ejmp.2016.02.014
181. Kry SF, Titt U, Ponisch F, Vassiliev ON, Salehpour M, Gillin M, Mohan R. Reduced neutron production through use of a flattening-filter-free accelerator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(4):1260–4. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.04.002
182. Hall EJ, Wu C-S. Radiation-induced second cancers: The impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56(1):83–8. doi:10.1016/S0360-3016(03)00073-7
183. Dobler B, Treutwein M, Moret JA, Obermeier T, Maier J, Koelbl O. [P278] The use of flattening filter free irradiation mode in normo-fractionated treatments. In: Russo P, editor. *Abstracts from the 2nd European Congress of Medical Physics: Elsevier*; 2018. p. 180. (vol. 52) [cited 2018 Aug 20].
184. Dorr W, Herrmann T. Cancer induction by radiotherapy: dose dependence and spatial relationship to irradiated volume. *J Radiol Prot*. 2002;22(3A):A117-21.
185. Dorr W, Herrmann T. Second primary tumors after radiotherapy for malignancies. Treatment-related parameters. *Strahlenther Onkol*. 2002;178(7):357–62.
186. Dorr W, Herrmann T. Second tumors after oncologic treatment. *Strahlenther Onkol*. 2008;184(2):67–72. doi:10.1007/s00066-008-1807-5
187. Treutwein M, Hipp M, Kölbl O, Dobler B. Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) treatment planning for prostate - a comparison of Flatness Filter Free (FFF) and flat beam plans. In: *Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, editor. 22. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie: Springer*; 2016. p. 51.
188. Treutwein M, Hipp M, Koelbl O, Dobler B. Volumetric-modulated arc therapy and intensity-modulated radiation therapy treatment planning for prostate

- cancer with flattened beam and flattening filter free linear accelerators. *J Appl Clin Med Phys*. 2017;18(5):307–14. doi:10.1002/acm2.12168
189. Treutwein M, Steger F, Kölbl O, Dobler B. Treatment Planning for Pituitary Adenomas - A Comparison of Flatness Filter Free and Flat Beam Plans. In: Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, editor. 24. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie: Springer; 2018. S107. (vol. 194) [cited 2018 Jul 19]. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00066-018-1301-7.pdf>
 190. Treutwein M, Steger F, Loeschel R, Koelbl O, Dobler B. The influence of radiotherapy techniques on the plan quality and on the risk of secondary tumors in patients with pituitary adenoma. *BMC Cancer*. 2020; 20(1):88. doi:10.1186/s12885-020-6535-y
 191. Treutwein M, Hipp M, Kölbl O, Dobler B. Einfluss des Dosisberechnungsalgorithmus' und des Planungssystems auf die Qualität von Verifikationsplänen mit fluenzmodulierter Technik beim Prostatakarzinom. In: Gromoll C, Wegner N, editors. 50. Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik, Abstractband. Stuttgart: Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik; 2019. p.269.
 192. Promotionsordnung für den Erwerb des Dr. sc. hum. an der Fakultät für Medizin der Universität Regensburg. Universität Regensburg; 16.02.2016.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Intensitätsverteilung der Röntgenbremsstrahlung beim Medizinischen Linearbeschleuniger ohne (a) und mit Ausgleichskörper (b). Abbildung entnommen aus (2).	5
Abbildung 2. Schematischer Längsschnitt eines Linearbeschleunigers. K: Elektronenkanone, M: Umlenkmagnetsystem, T: Target, A: Ausgleichskörper, B: Blendensystem, Grau: Weg der Elektronen von K nach T	13
Abbildung 3. Dosisprofile für Röntgenbremsstrahlung verschiedener Grenzenergie hinter einem Wolframtarget in einem Meter Abstand. Abbildung entnommen aus (2).	14
Abbildung 4. Linearbeschleuniger mit Gantry (a), Strahlerkopf mit Blendensystem (b) und Patientenlagerungstisch (c). Die gebogenen Pfeile zeigen die Rotationsrichtungen dieser drei Bestandteile an.	16
Abbildung 5. Schematisierte Darstellung eines Lamellenkollimators (MLC). Abbildung aus (2). (a) zeigt die Bewegungsrichtung der gegenüberstehenden Lamellenpaare, (b) die Anpassung der Positionen an eine gegebene Struktur.	17
Abbildung 6. Schematischer Aufbau einer Fingerhut-Ionisationskammer. Die Messkammer mit Innen- und Außenelektrode ist mit einer Elektronik zur Spannungsversorgung und Auswertung und Darstellung des Messsignals verbunden.	18
Abbildung 7. Raumwinkelsegmente (Kegel) und Achsen für die Collapsed-Cone-Näherung. Abbildung entnommen aus (112).	24
Abbildung 8. Veranschaulichung des Gamma-Kriteriums. Der Ortsraum wird in der x-y-Ebene dargestellt, die zugeordneten Dosiswerte auf der Vertikalachse. Abbildung entnommen aus (138).	36
Abbildung 9. Array MatrixxEvolution (oben) und hochauflösendes Array SRS MapCHECK (unten) für die Messung zweidimensionaler Dosisverteilungen.....	38
Abbildung 10. Messaufbau bei der Dosimetrie der Prostata-Pläne	40
Abbildung 11. Messaufbau zur Ermittlung der peripheren Dosis bei den Hypophysenadenom-Plänen (oben) und für die Planverifikation (unten) mit dem Array aus Abbildung 9 unten.	41
Abbildung 12. Power-Analyse mit G*Power zur Darstellung der Stichprobengröße in Abhängigkeit von der Power bei Normalverteilung.	51

Abbildung 13. Homogenitätsindex HI für die verschiedenen Planvarianten beim Prostatakarzinom. Für diesen und alle weiteren dargestellten Boxplots gilt: Die Boxen bilden die inneren Quartilen ab, die Fehlerbalken die äußeren. Der horizontale Strich in der Box markiert den Median, von dem Kreise und Sternchen als Ausreißerwerte bzw. Extremwerte ausgenommen sind.	55
Abbildung 14. Konformitätsindex CI für die verschiedenen Planvarianten beim Prostatakarzinom im CTV (oben) und PTV (unten).	56
Abbildung 15. Dosis-Volumen-Histogramm für einen repräsentativen Patienten mit Prostatakarzinom.....	57
Abbildung 16. Homogenitätsindex HI (oben) und Konformitätsindex CI (unten) für die verschiedenen Planvarianten: violett klassische 3D-Pläne, gelb FB, blau FFF	59
Abbildung 17. Bestrahlungszeiten der koplanaren Planvarianten.....	60
Abbildung 18. Boxplot des EAR über je 10 Pläne für die Harnblase (oben) und das Rektum (unten), aufgeschlüsselt nach den Techniken und Betriebsarten.....	62
Abbildung 19. Boxplot des EAR über je 10 Pläne für Knochen- und Weichteilsarkome (Bone und SoftTissue), aufgeschlüsselt nach den Techniken und Betriebsarten.	63
Abbildung 20. Boxplot des über die drei gemessenen Punkte summierten EAR für je 10 Pläne in der Peripherie.	64
Abbildung 21. EAR für ein sekundäres Hirnkarzinom berechnet nach dem mechanistischen Modell.	65
Abbildung 22. EAR für sekundäres Knochensarkom bei den verschiedenen Plänen.	67
Abbildung 23. EAR für sekundäres Weichteilsarkom bei den verschiedenen Plänen.	68
Abbildung 24. Boxplot des über die zwei gemessenen Punkte summierten EAR für je 11 Pläne in der Peripherie beim Hypophysenadenom (Schilddrüse und Ösophagus).	69
Abbildung 25. Boxplots der Anzahl Pixel in Prozent, die das Gamma-Kriterium erfüllten, für die vier Planvarianten in beiden RTPS, Oncentra® (grau) und Monaco® (schraffiert).	71
Abbildung 26. Beginn einer Textdatei mit Dosis-Volumen-Information, die aus dem RTPS exportiert wurde.	91

Abbildung 27. Boxplot des EAR für cerebrales Sekundärkarzinom beim Hypophysenadenom über je 11 Pläne, aufgeschlüsselt nach den Techniken und Betriebsarten.	94
Abbildung 28. Boxplot des EAR für sekundäres Knochensarkom beim Prostatakarzinom über je 10 Pläne, aufgeschlüsselt nach den Techniken und Betriebsarten.	95
Abbildung 29. Boxplot des EAR für sekundäres Weichteilsarkom beim Prostatakarzinom über je 10 Pläne, aufgeschlüsselt nach den Techniken und Betriebsarten.	96
Abbildung 30. Boxplot des EAR für sekundäres Knochensarkom beim Hypophysenadenom über je 11 Pläne, aufgeschlüsselt nach den Techniken und Betriebsarten.	97
Abbildung 31. Boxplot des EAR für sekundäres Weichteilsarkom beim Hypophysenadenom über je 11 Pläne, aufgeschlüsselt nach den Techniken und Betriebsarten.	98

Soweit nicht anders vermerkt, wurden alle Abbildungen vom Autor selbst erstellt.

Danksagung

Herzlichen Dank an Frau Prof. Dr. Barbara Dobler für die stetige Unterstützung und Beratung und zahlreiche konstruktive Kritik bei den Tagungsbeiträgen, Publikationen und dieser Arbeit. Vielen Dank an Herrn Prof. Dr. Oliver Kölbl, der den Dissertationswunsch als Klinikdirektor unterstützte. Ich bedanke mich bei ihm und ebenso bei Herrn Prof. Dr. Wolfgang Bäumler für das Mentorat zur Gewährleistung des zügigen Fortgangs der Arbeit.

Herr Alfred Baumann half mit der Anfertigung von Phantomscheiben zur Dosimetrie. Herrn Florian Zeman vom Zentrum für Klinische Studien danke ich für Tipps zur statistischen Methodik. Herrn Prof. Dr. Rainer Löschels (OTH, Regensburg) Programm bildet einen wesentlichen Baustein dieser Arbeit. Dafür mein besonderer Dank. Herr Dr. Matthias Hipp und Herr Dr. Felix Steger halfen als Koautoren bei der Formulierung der von ihnen betreuten „ärztlichen“ Anteile. Alle Kolleginnen und Kollegen der Arbeitsgruppe Medizinphysik in der Strahlentherapie hatten stets ein offenes Ohr für die kleinen Fragen des wissenschaftlichen Alltags.

Letztlich baute der Erfolg auf der beruflichen Förderung aller Vorjahre auf, deshalb danke ich (in chronologischer Reihenfolge): Herrn Dr. Lutz Hammer (FAU Erlangen-Nürnberg), der mir bei der Diplomarbeit zu ersten Einblicken in das wissenschaftliche Arbeiten verhalf, Herrn PD Dr. Dietrich Hilweg (evangelisches Krankenhaus Bethesda zu Duisburg), der mir als unerfahrenem Hochschulabsolventen den Einstieg in die Strahlentherapie ermöglichte, Herrn Prof. Dr. Ludwig Bogner, der mich zu meinen ersten Publikationen führte und wieder Frau Prof. Dr. Barbara Dobler und Herrn Prof. Dr. Oliver Kölbl bei der wissenschaftlichen Arbeit der „Vordissertationsjahre“.

Herrn Dr. Andreas Schönfeld und Herrn Götz Hildebrand von der Fa. SunNuclear danke ich für das unkomplizierte Entgegenkommen bei der Ausleihe ihrer Phantomausrüstung.

Das Bayerische Staatsministerium für Umwelt und Verbraucherschutz förderte im Rahmen eines Projekts zur Reduktion der Streustrahlenbelastung durch Linearbeschleuniger ohne Ausgleichskörper, in das Teile dieser Arbeit einfließen, den Fortgang der Dissertation.

Die DFG übernahm im Rahmen des Programms „Open Access Publizieren“ Publikationsgebühren.

Meine Frau Angelika war mir in dieser Zeit eine wichtige Stütze.

Lebenslauf Marius Treutwein

12.03.1960	Geboren in Schweinfurt
1966-1970	Volksschule Katzwang bei Schwabach
1970-1973	Adam-Kraft-Gymnasium, Schwabach
1973-1980	Melanchthon-Gymnasium, Nürnberg, Abschluss mit Hochschulreife
1980-1981	Wehrdienst in Pinneberg und Penzing bei Landsberg am Lech
1981-1987	Studium der Physik an der Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen, Abschluss mit Diplom
1987-1992	Medizinphysiker in der Radiologischen Klinik und Strahleninstitut am Evangelischen Krankenhaus Bethesda gGmbH, Duisburg
Seit 1993	Medizinphysiker und Medizinphysik-Experte in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie am Universitätsklinikum Regensburg

Familienstand: Verheiratet, drei Kinder

Wohnhaft in Regensburg